



48^e jaargang

480

natuur en techniek

natuurwetenschappelijk en technisch maandblad

Bij de omslag

Een bundel meetpennen voor het controleren van de werking van een zgn. dunne-film hybrideschakeling tijdens het afregelen van de gedrukte weerstanden. Deze weerstanden worden afgeregeld met behulp van laserstralen. De afzonderlijke onderdelen zoals naakte chips worden naderhand op deze schakeling aangebracht. Over chips en toepassingen daarvan in de moderne micro-elektronika kunt U lezen in het artikel van E. M. van der Ouderaa en B. L. A. Waumans op pag. 266 e.v.

(Foto: N.V. Philips' Gloeilampenfabrieken, Eindhoven).

NATUUR en TECHNIEK verschijnt maandelijks, uitgegeven door de Centrale Uitgeverij en Adviesbureau B.V. te Maastricht.

Redactie en Administratie:

Voor Nederland: Op de Thermen, Postbus 415, 6200 AK Maastricht.

Telefoon: 043-54044*.

Voor België: Tervurenlaan 62, 1040-Brussel. Telefoon: 0031-4354044.

Hoofdredacteur: Th. J. M. Martens.

Redactie: J. A. B. Verduijn en Dr. P. S. van Wielink.

Redactiemedewerkers: A. de Kool, Drs. Chr. Titulaer en Dr. J. Willems.

Wetenschappelijke correspondenten: Dr. P. Bentvelzen, Drs. W. Bijleveld,

Dr. F. P. Israel, R. J. Querido, Dr. A. R. Ritsema, Dr. K. Weyer.

Redactie Adviesraad: Prof. dr. W. J. van Doorenmaalen, Prof. dr. W. Fiers,

Prof. dr. J. H. Oort, Prof. dr. G. W. Rathenau, Prof. dr. ir. A. Rörsch,

Prof. dr. R. T. Van de Walle, Prof. dr. F. Van Noten.

De Redactie Adviesraad heeft de taak de redactie van Natuur en Techniek in algemene zin te adviseren en draagt geen verantwoordelijkheid voor afzonderlijke artikelen.

Grafische vormgeving: H. Beurskens, M. Verreijt en Joh. Wagenveld.

Druk.: VALKENBURG offset, Echt (L.). Telefoon 04754-1223*.

Abonnementsprijs (12 nummers per jaar, incl. porto): Voor Nederland: f 67,50. Losse nummers: f 6,15 (excl. verzendkosten). Voor België: 1015 F. Losse nummers: 95 F (excl. verzendkosten). Abonnementen overige landen: + f 27,50 extra porto (zeepost) of + f 40,— tot f 80,— (luchtpost).

Abonnementen op NATUUR en TECHNIEK kunnen ingaan per 1 januari of per 1 juli, doch worden dan afgesloten tot het einde van het lopende abonnementsjaar. Zonder schriftelijke opzegging vóór het einde van elk kalenderjaar, wordt een abonnement automatisch verlengd voor de volgende jaargang. TUSSENTIJDEN kunnen geen abonnementen worden geannuleerd.

Postrekeningen: Voor Nederland: nr. 1062000 t.n.v. Natuur en Techniek te Maastricht.

Voor België: nr. 000-0157074-31 t.n.v. Natuur en Techniek te Brussel.

Bankrelaties: Voor Nederland: AMRO-Bank N.V. te Heerlen, nr. 44.82.00.015.

Voor België: Kredietbank Brussel, nr. 437.6140651-07.

Gehele of gedeeltelijke overname van artikelen en illustraties in deze uitgave (ook voor publikaties in het buitenland) mag uitsluitend geschieden met schriftelijke toestemming van de uitgever en de auteur(s).



Een uitgave van

 **Centrale uitgeverij en adviesbureau b.v.**

pag. 246-265



R. A. A. G. Van Schoute en H. M. A. Verougstraete-Marcq - Een doordringende kijk op kunst - Laboratoriumtechnieken voor het onderzoek van schilderijen.

De noodzaak om kunstwerken te conserveren heeft het laboratoriumonderzoek aan schilderijen sterk bevorderd. Met natuurwetenschappelijke methoden kan men een beter inzicht krijgen in de manier waarop een schilderij is ontstaan en mogelijk uitgevoerde restauraties en overschilderingen achterhalen. Het onderzoek levert op deze manier ook belangrijke gegevens op die de traditionele kunstgeschiedenis in belangrijke mate kunnen aanvullen.

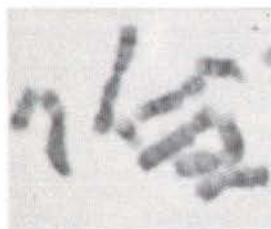
pag. 266-285



E. M. van der Ouderaa en B. L. A. Waumans - Micro-elektronika - Microprocessors en andere digitale bouwstenen.

De laatste jaren is over de hele wereld een toename waar te nemen van zowel de produktie als het gebruik van 'geïntegreerde circuits' (IC's), complexe elektronische bouwstenen, gemaakt op kleine stukjes silicium. In dit artikel worden geïntegreerde circuits in het algemeen en de microprocessor in het bijzonder toegelicht. Daarbij ligt het accent op technische aspecten. Daarnaast wordt ook enige aandacht geschonken aan niet-technische aspecten van IC-produktie en -gebruik.

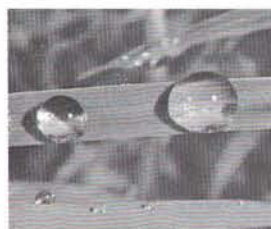
pag. 286-305



Ch. Susanne en L. Hens - De menselijke genenkaart - Lokalisatie van genen door familiestudies.

De chromosomen zijn de dragers van de erfelijke informatie. De genen, de functionele eenheden van erfelijke informatie, zijn lineair op deze chromosomen gerangschikt. Tal van methoden maken het mogelijk te achterhalen op welk chromosoom een bepaald gen ligt. In sommige gevallen is het tevens mogelijk genen te lokaliseren op bepaalde chromosoomdelen. De studie van overerving van erfelijke eigenschappen in families is een van de manieren om iets over de lokalisering van genen te weten te komen.

pag. 306-325



G. J. Fleer en L. K. Koopal - Op het grensvlak van de chemie - Oppervlaktespanning en adsorptie.

Oppervlakken en grensvlakken hebben enkele typische eigenschappen, die op talrijke plaatsen in de natuur en de techniek een belangrijke rol spelen, vooral als het oppervlak groot is. Zo zorgt de *oppervlaktespanning* dat een druppel bolvormig is. Bovendien kunnen bij een grensvlak stoffen opgehoopt worden: er treedt *adsorptie* op. Zeer uiteenlopende toepassingen zoals het opstijgen van water in bodemcapillairen en de verwijdering van giftige stoffen uit drinkwater berusten alle op deze basisverschijnselen.

Chips van A. de Kool

Al jaren heb ik het voornemen me te abonneren op Natuur en Techniek. Echter, wat me daarvan weerhoudt is de maandelijks terugkerende ellende van de column van die olijke, carnavaleske Bourgondiër A. de Kool.

De stelling: 'journalistiek is weinig zeggen met veel woorden' is op hem wel erg van toepassing. Mijn hemel, wat een geforceerde luchtigheid, wat een kwasi-wetenschappelijk gemekker en wat een zonde van de redactionele ruimte!

Natuurlijk hoef ik het niet te lezen, maar steeds hoop ik weer dat de man eindelijk iets zinnigs gaat zeggen, iets substantieels, iets belangrijks. Zolang echter dhr. de Kool zijn eigen stukjes graag leest en ze ongetwijfeld als journalistieke meesterwerkjes ziet, zal deze wens wel nooit vervuld worden.

Daarom: Vuilnisman! Kan deze. . . . (etc.).

H. van Leeuwen
Unilever Research, Vlaardingen

Uw P.S. op pag. 162 in het februarinummer 1980 van Natuur en Techniek heeft mij uitermate verbaasd. De opmerking over de titulatuur van de Heer Bosman ontkracht de objectiviteit en de geloofwaardigheid van Uw eigen stuk. Heeft U persoonlijk iets tegen de Heer Bosman? Zo ja, laat dat dan niet in uw stukken naar voren komen.

Sorry hoor. Alhoewel ik niets met de discussie te maken heb, wilde ik dit toch wel even kwijt. Van mens tot mens.

Sterkte bij een volgend discussiestuk.

B. J. M. Verduin
Wageningen

Chips van A. de Kool

Vaak neem ik met ongenoegen kennis van Uw 'column'. Vele malen is deze column niet in overeenstemming met de standing van Uw tijdschrift. Bijzonder matig acht ik het niveau van het artikel van de heer de Kool over chips. Terecht reageerde de heer A. Bosman op het gebrekkige niveau van dit artikel.

Het naschrift van de auteur heeft m.i. wederom hetzelfde matige niveau.

Het komt mij voor, dat de heer de Kool geen enkele vorm van kritiek op zijn artikelen kan verdragen. Dit duidt op een grote geestelijke beperktheid. Deze beperktheid kan ook blijken uit het P.S., waar de heer de Kool over de titulatuur van de schrijver klaagt. Misschien kan de heer de Kool de kolom naast zijn 'column' in dat nummer nakijken, waar alle schrijvers inclusief hun titulatuur zijn vermeld. Hetzelfde geldt voor de binnenzijde van de omslag, waar ook alle medewerkers overeenkomstig zijn geïntroduceerd.

Prof. ir. A. Heetman
Eindhoven

Naschrift

Prof. Heetman heeft m.i. in één facet van zijn brief zeker gelijk. Het P.S. was niet ter zake en van slechte smaak. Mijn verontschuldigen. Op de rest van de brief heb ik vanzelfsprekend geen commentaar.

A. de Kool.

Nogmaals verbijsterd

De redactie heeft mij de mogelijkheid geboden op het naschrift van de heer De Kool te reageren. Ik wil dat kort met een drietal opmerkingen doen.

a. *Ik vind dat de heer De Kool mijn opmerkingen op geen enkele manier heeft weerlegd. Het argument van 84 getypte regels is geen argument. Men moet het verhaal dan aan de restricties aanpassen en niet een verhaal produceren dat eenzijdig is doordat een restrictie aanwezig is.*

b. *Ik denk dat een van de belangrijkste redenen voor het ontstaan van verschillen van mening over de inhoud van het rapport van de commissie Rathenau, of welk ander vergelijkbaar rapport dan ook, is het feit dat er misverstanden blijken te bestaan over de inhoud van het begrip model. Zo zijn de verschillen in verbetering van de arbeidsproductiviteit inderdaad gebaseerd op vooronderstellingen. Daarmee zijn ze zonder nadere uiteenzetting niet willekeurig. Er wordt daarmee ook niets bewe-*

zen. Kwantitatief 'hard' wordt gemaakt, in de vorm van aannames, hoe men denkt dat een toekomstige ontwikkeling zal plaatsvinden. Als de heer De Kool dat een wetenschappelijk ontoelaatbare trucage noemt in zijn naschrift, leeft hij kennis theoretisch in een andere wereld dan in die van beoefenaren van de γ -wetenschappen. Om het nog duidelijker te stellen, volgens de heer De Kool is 80% van wat wetenschappen wordt genoemd, en dat geldt ook voor het merendeel der β -wetenschappen, trucage. Ik ben zeer geïnteresseerd in een wat uitvoerige verhandeling van zijn kant om dat standpunt kennis theoretisch, maar vooral methodologisch, nader uiteen te zetten.

c. Ik wil op één punt mijn opmerking onder a. nader illustreren. Ik heb de heer De Kool gevraagd zijn opmerking wat per computer gehanteerde menselijke behoeften zijn nader toe te lichten. In zijn naschrift verwijst hij naar de paragrafen 4.2 en 4.3 in het rapport van de commissie Rathenau. Ik heb beide paragrafen opnieuw gelezen. In beide paragrafen vind ik echter geen aangrijpingspunt.

Prof. dr. A. Bosman
Groningen

Naschrift van de Redactie

Wij hebben het al eens eerder de lezers van *Natuur en Techniek* medegedeeld: het lijkt ons - geheel afgezien van de kwaliteit van de afzonderlijke columns - dat in het algemeen er geen aanleiding is tot het niet meer opnemen van deze wat prikkelende rubriek in *Natuur en Techniek*. En verder dan dat gaat onze verantwoordelijkheid niet. De verantwoordelijkheid voor deze rubriek ligt in de eerste plaats bij de columnist zelf.

Zoals Prof. Bosman hierboven schrijft, zijn er nogal wat misverstanden over de inhoud van het begrip 'model'. Wanneer de heer A. de Kool echter beweert dat 80% van wat wetenschappen wordt genoemd, trucage is, nodigen ook wij de columnist uit dat standpunt in ons tijdschrift eens wat duidelijker te maken.

Misschien komt dan de problematiek waar om het werkelijk gaat 'boven de tafel'.

Fusie

Gewoonlijk probeer ik op deze plaats de hofnar van de wetenschap uit te hangen. Vanaf mijn krukje voor de troon smijt ik wat grollen en andere kriteik over dat hele wetenschapsbedrijf alsof ik daar zelf buiten sta. Ik wijs op de blikken harnassen en de waterverf in de blazoenen van de echte hovelingen uit de ivooren toren, de weledel, zeer en hooggeleerden die van negen tot vijf de grenzen van de menselijke kennis opschuiven, zonder dat nochtans te kunnen helpen, want de ontwikkeling van de wetenschap laat zich niet stuiten, dus je vraagt je af wat die mensen de hele dag dan lopen te doen.

Deze keer wilde ik het hebben over iets waar ik zelf van top tot teen, met huid en haar in zit: de beweging van kritische wetenschappers. Als alles goed gaat, en ze elkaar voor die tijd niet de ogen hebben uitgekrabd, vieren die kritische wetenschappers met zijn allen ongeveer op het moment dat dit nummer uitkomt een groot feest. In Wageningen nog wel, maar dat heeft niets te maken met de Wageningse Lente, want dit feest lag al ver voor die lente vast.

Een journalistieke doodzonde, dit stukje. Als journalist mag je elke partij kiezen die je wilt - zo lang het de partij is van je werkgever, natuurlijk - maar je moet er geen lid van worden: je moet de afstand wel bewaren. Dat afstand houden zal ik dan desalniettemin proberen.

Het feest van 2 en 3 mei is niet zo maar een feest. Twee verenigingen gaan officieel samen: het Verbond van Wetenschappelijke Onderzoekers (VWO) en de Bond voor Wetenschappelijke Arbeiders (BWA). Voor mensen die zich kritisch noemen is dat een unicum, want die zijn al gauw zo kritisch, dat ze zich in steeds kleinere clubjes opsplitsen. Die dan vervolgens toch weer niet kritisch genoeg blijken, zodat er altijd wel weer een afscheiding komt. Niet in dit geval, dus.

Best vreemd, alles bij elkaar, vooral als je de geschiedenis van de beide clubs bekijkt. Als op

3 mei de Vereniging van Wetenschappelijke Werkers (VWW) wordt opgericht, heeft het VWO 34 jaar bestaan; de BWA komt niet veel verder dan tien.

De oorsprong van het VWO ligt in de resonantie die de explosies boven Hiroshima en Nagasaki in de hele wereld veroorzaakten, maar misschien nog meer de roemruchte brief die Einstein in 1942 schreef aan de Amerikaanse president, waarin hij op de mogelijkheid van een kernwapen wees. Vooral die brief gaf het probleem aan: er was in de eerste veertig jaar van deze eeuw een grote hoeveelheid fascinerende kennis verzameld over atoomstructuren en de daarin opgesloten krachten. Het was zuiver wetenschappelijke kennis, in feite het eigendom van fysici, maar zou dat zo blijven? Wat zou de fysici in Nazi-Duitsland ervan weerhouden die kennis om te zetten in wapenproductie? En als dat zou gebeuren was de oorlog beslist. In het voordeel van Hitler.

Die aanvankelijk alleen maar fascinerende kennis bleek plotseling geweldige politieke betekenis te hebben. Achteraf kunnen we misschien wel zeggen dat dat altijd al het geval is geweest. Dat we dat al terugvinden in de correspondentie van Newton, maar we zouden waarschijnlijk nimmer zoiets in de correspondentie van Newton hebben ontdekt, als de politieke betekenis van wetenschappelijke kennis niet net na 1940 zo overduidelijk was geworden. Einstein nam, naar we menen te weten, na veel discussie en innerlijke strijd, de beslissing de kennis politiek te maken met een brief aan de president, en daarmee stelde hij eens en voor al de maatschappelijke verantwoordelijkheid van de wetenschappelijke onderzoeker aan de orde.

Het probleem van die verantwoordelijkheid was de aanleiding voor de oprichting van het VWO. Niet dat het VWO iets tegen wetenschap had: de eerste doelstelling bleef het bevorderen daarvan, maar dan wel op een verantwoorde manier. Daarbij was het voor de leden duidelijk, dat zij moeilijk de verantwoordelijkheid op zich konden nemen voor hoe de natuur in elkaar zit. Wel wilden ze de potentiële gebruikers van de kennis zo volledig mogelijk voorlichten over alle consequenties van gebruik - ook negatieve. Al vrij vlug was de politieke situatie in de wereld zo geworden, dat zoiets als wijzen op de consequenties van een

atoomoorlog ongeveer gelijk werd gesteld met landverraad, en leden van het VWO (onder wie toen bijv. ook Kistemaker en Went) waren politiek verdacht.

Na het einde van de Koude Oorlog kwam er wat meer ruimte, en op vleugelen van de studentenbeweging van '69 kon het VWO een nieuwe inhoud geven aan de kritische verantwoordelijkheid van de onderzoeker, zodat de club in 1973 al praktisch gesproken vrij dicht stond bij de BWA. Die was in 1969 opgericht door mensen die voordien actief waren geweest in de studentenvakbond, en die eenmaal afgestudeerd, met die activiteiten wilden doorgaan. De pretenties waren revolutionair: academici werden gezien als de voortrekkers van maatschappelijke veranderingen die, dat was toen duidelijk, onvermijdelijk te gebeuren stonden.

Die veranderingen kwamen niet, en wat er te doen bleef was de Minister voor Wetenschapsbeleid achter de broek zitten dat het geld anders moest worden besteed, arbeiders in een fabriek inlichtingen geven over eventuele gevaren van stoffen waarmee ze werkten, milieugroepen steunen met kritische analyses van Overheidsrapporten, en materiaal produceren over hoe kernreactoren in elkaar zitten. En dat was door de bank genomen precies datgene waar het VWO ook toe was gekomen.

En dus zijn er sinds 1973 uitsluitend nog gezamenlijke activiteiten geweest - afgezien dan van jaarvergaderingen en bestuursverkiezingen en meer zulke formele zaken. Maar hoewel de formele signatuur best verschillend bleef - het officiële 'programma' voor de nieuwe club heeft dan ook geen duidelijke kenmerken - is er in de praktijk meer dan genoeg overeenstemming om tot een fusie te besluiten: de arbeider die in benzeen werkt wil gegevens om eisen te kunnen stellen voor zijn veiligheid, en het zal hem zo een zorg wezen of die gegevens komen van een wetenschapper met verantwoordelijkheidsgevoel of van een wetenschapper die de maatschappij wil veranderen; als die gegevens er maar komen. En o.a. dat wil de VWW zeker stellen.

A. de Kool

Twee fasen

Onbegrijpelijk laat is dan toch de heibel over de invoering van de twee-fasenstructuur losgebarsten, en niet met Amsterdam of Nijmegen, maar met Wageningen als centrum. Zeer grof gesteld houdt de twee-fasenstructuur, zoals die eigenlijk al een jaar of dertien in discussie is, in dat alle studenten aan een Universiteit of Hogeschool iets over de wetenschap leren, en dat er een beperkt aantal van hen na die vier jaar leren over, ook nog gaan leren hoe. Dat zijn de toekomstige onderzoekers, althans volgens het voorstel.

De ruimte ontbreekt om op details in te gaan, hoewel er daarbij zijn waarmee het denkbeeld staat of valt. Hier willen we slechts constateren, dat de positie die verschillende groeperingen innemen nauwkeurig correleren met de directe, in geldens uit te drukken belangen van die groeperingen.

Alle regeringen sinds de nota Posthumus zijn vóór geweest, hoewel Posthumus zelf tégen de interpretatie was waar de opeenvolgende regeringen vóór waren. Die interpretatie hield namelijk in, dat vier jaar studeren goedkoper is dan zes, en aangezien de begroting voor het Wetenschappelijk Onderwijs uit de hand dreigde te lopen leek dat voor de regering uitstekend. Posthumus zelf vond, dat de structuur moest worden bekort door weglaten van overbodige zaken, maar vooral door een betere, intensievere en dus duurdere begeleiding van de overige. Die opdracht ging ook wel zo ongeveer naar de Universiteiten, maar wel met de randvoorwaarde dat het minder moest kosten. Het directe financiële belang van de Overheid bij de twee-fasenstructuur is dus duidelijk.

Aan werkgeverszijde (inclusief weer de grootste werkgever, de Overheid), was de reactie niet helemaal unaniem, maar in overheersende mate instemmend. Immers, hoeveel van de academisch gevormde werknemers doen nu werkelijk onderzoek? Een gerichte vakopleiding zou wellicht bruikbaarere mensen opleveren, en er zou bovendien een mogelijkheid ontstaan voor aanzienlijke bezuiniging op de loonkosten: al die academici moeten worden betaald als echte wetenschappers: in het vervolg hoeft dat alleen maar voor zover ze ook echt zes jaar hebben gestudeerd. Een kleine minderheid, met name uit de wetenschaps-intensieve bedrijven, vroeg zich toch wel bezorgd af hoe die opleiding dan in elkaar zou zitten. Krijg je er nog de mensen uit die Casimir zo graag op het Philips Natuurkundig Laboratorium wilde hebben: de mensen met de brede fundamentele kijk op de dingen?

Ook de Universiteiten reageerden met gemengde gevoelens. Vooral de mensen die zwaar belast zijn met begeleiding van doctoraalstudenten zien vaak met vreugde de tijd tegemoet dat ze van al dat gedoe af zullen zijn. Nog een paar collega's voor vijfhonderd man tegelijk, en voor de rest alleen leuk onderzoek doen met de gewillige volgelingen die ze zelf hebben uitverkoren - wat wil je nog meer? Aan de ander kant zag men een bedreiging voor de kwaliteit van het onderwijs.

Onder de studenten is er zeker een grote groep die het allemaal niet zo veel kan schelen. Ze studeren omdat ze anders helemaal geen baan kunnen krijgen, en als ze met een kortere studie sneller wél een baan krijgen is het hun allang goed. Het zijn vooral de mensen die méér van een Universiteit verwachten, die zich boos maken. En de mensen die zien dat verkorting van de studieduur meteen een devaluatie van hun papertje zal meebrengen. Ze willen meer leren aan de Universiteit en dat meerdere later ook te gelde maken, al was het maar doordat ze via een bredere opleiding voor meer soorten werk in aanmerking komen.

R. Van Schoute
H. Verougstraete-Marcq
*Laboratoire d'étude des oeuvres d'art
par les méthodes scientifiques
Université Catholique
Louvain-la-Neuve*



Een doordringende kijk op kunst

Dit goed bewaarde werk uit de tweede helft van de 15e eeuw illustreert de stijl en de techniek van de grote Zuid-Nederlandse schilders uit die tijd. Materiële details zoals het brokaat en de edelstenen zijn geschilderd met een grote liefde voor volmaakte weergave. Ook de Madonna en het Kind zijn gemodelleerd door een subtiel spel van licht en schaduw. De opdrachtgever is in een stroeve stijl, met veel minder gemak geschilderd.



Dit blijkt o.a. ook uit het rechteroog, dat tweemaal geschilderd werd (zie de infrarood opname boven). (Navolger van Van der Weyden, Maria met Kind en opdrachtgever, tweede helft 15e eeuw, Stedelijk Museum Tongeren).

Laboratorium technieken voor het onderzoek van schilderijen

De noodzaak om kunstwerken te conserveren heeft het laboratoriumonderzoek aan schilderijen sterk bevorderd. De natuurwetenschappelijke methoden, die daarvoor tegenwoordig vaak routinematig gebruikt worden zijn o.a. het onderzoek met ultraviolet-, infrarood- en röntgenstraling en microscopische analyse. Ook kan men microchemische analyses uitvoeren op kleine fragmenten van het schilderwerk. Met deze methoden kan men een beter inzicht krijgen in de manier waarop een schilderij is ontstaan en mogelijk uitgevoerde restauraties en overschilderingen achterhalen. Het onderzoek levert op deze manier ook belangrijke gegevens op die de traditionele kunstgeschiedenis in belangrijke mate kunnen aanvullen.

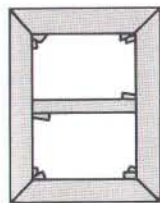
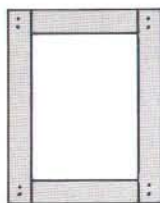
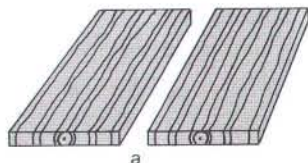
Kunstgeschiedenis en laboratoriumonderzoek

De kunstgeschiedenis wordt voor het overgrote deel geschreven en onderwezen zonder rekening te houden met de inbreng vanuit de natuurwetenschappen. Nieuwe onderzoeksmethoden worden hoofdzakelijk gebruikt voor de conservering of restauratie van kunstwerken. Lange tijd waren kunsthistorici afhankelijk van onderzoeken die aan een restauratiebehandeling voorafgaan, en ook nu nog is dat gedeeltelijk het geval. De restauratie van kunstwerken heeft zelf ook een lange geschiedenis, omdat conservering door de eeuwen heen noodzakelijk is gebleken. Restauratie-ingrepen werden echter te dikwijls geleid door een empirische of doctrinaire instelling. Langzamerhand wint de meer wetenschappelijke houding veld. Hoewel men geen juiste datum vast kan stellen voor de opkomst van het onderzoek met natuurwetenschappelijke methoden bij de studie van kunstwerken, kan men het jaar 1925 toch als een belangrijk moment van bewustwording beschouwen. In dat jaar had de historicus C. Hofstede de Groot, befaamd kenner van de 17e eeuwse schilderkunst, de raad gegeven een schilderij te kopen, dat naderhand val's bleek te zijn. In zijn werkje *'Echt of onecht? Oog of chemie?'* stelde hij de vraag of de traditionele methode van de kunsthistoricus niet zou moeten wijken voor nieuwe methoden. Pas later heeft men ingezien, dat de werkelijke vraag niet was oog *of* chemie, maar oog *en* chemie. Ook de studies van de Wild (1929) en Wolters (1938) waren erg belangrijk voor de evolutie van het natuurwetenschappelijk onderzoek aan kunstwerken. Tegenwoordig wordt bij een restauratie naar een handelwijze gestreefd die niet alleen een gaaf en mooi resultaat moet opleveren, dat hopelijk lange tijd stand houdt, maar die ook stoelt op methoden waarvan de uitwerkingen op korte en lange termijn proefondervindelijk zijn vastgesteld.

Wij zullen eerst beschrijven uit welke onderdelen een schilderij is opgebouwd om vervolgens de methoden te behandelen die ons ten dienste staan om meer inzicht te verkrijgen over de ontstaanswijze van een schilderij. Dit heeft een tweeledig doel: hulp bieden bij het treffen van beslissingen inzake het behoud van het kunstwerk en conclusies te trekken die nuttig zijn voor de kunstgeschiedenis. Van de

natuurwetenschappelijke methoden worden vooral de niet-destructieve methoden beschreven. Bij dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van verschillende soorten straling, waarbij het schilderij volledig intact gelaten wordt.

De hierbeschreven studie werd uitgevoerd naar aanleiding van de tentoonstelling: *Kijk op Kunst. Schilderijen onderzocht met natuurwetenschappelijke methoden*, ingericht te Hasselt in opdracht van de Bestendige Deputatie van de Belgische provincie Limburg, door het Provinciaal Museum voor Religieuze Kunst en door de Provinciale Dienst voor het Kunstpatrimonium van Limburg. Voor deze tentoonstelling werden tien schilderijen uitgezocht, die deel uitmaken van het artistieke erfgoed uit deze provincie. De keuze gebeurde op grond van de diversiteit in ontstaansperiode, picturale kwaliteit en bewaringstoestand. Het onderzoek vond plaats in het Laboratoire d'étude des oeuvres d'art par les méthodes scientifiques van de Université Catholique te Louvain-la-Neuve. In een tweede artikel zal uitvoeriger worden ingegaan op een aantal werken, die in het laboratorium grondig werden onderzocht.



Hoe is een schilderij samengesteld?

De wijze waarop een schilderij uit de Nederlanden is samengesteld verschilt naargelang de periode. Over het algemeen bestaat een schilderij uit een drager (hout, doek, koper, perkament), een grondlaag, een onderliggende tekening, de verflaag en het vernis.

De drager

Veel van de belangrijkste en oudste werken uit de Nederlanden werden op een houten drager uitgevoerd. Als houtsoort werd vrijwel uitsluitend eik gebruikt. In andere landen werden naast eikenhout ook wel andere soorten aangewend zoals notenhout in Frankrijk, populiereenhout in Frankrijk, Italië en Spanje, sparrehout in Duitsland, kastanjehout in Portugal en dennehout in Spanje.

In de Nederlanden werd het schrijnwerk met bijzondere zorg uitgevoerd. Het hout werd doorgezaagd in de richting van de mergstralen (kwartiers) om aldus vervormingen ten gevolge van variaties in vochtigheidsgraad tot een minimum te beperken. Spint werd vermeden of verwijderd en vooral de kern kwam in aanmer-

king omdat zij minder vatbaar is voor de aanvallen van micro-organismen. De houten planken, meestal zo'n dertig centimeter breed, zijn in de meeste gevallen samengevoegd met een gladde voeg of koud tegen elkaar en versterkt met drevels of pinnen (zie Fig. 1). Dit systeem werd reeds in de 14e eeuw toegepast. Voordat de panelen met een voorbereidende laag werden bestreken, kleefde men op de voegen soms stroken linnen of perkament ter versteviging. Op de rugzijde werden de voegen wel eens met vezels versterkt (bijv. hennepvezels, vlas of jute).

Voor schilderijen van kleine afmetingen volstond één enkel stuk hout; de omlijsting kon zelfs verkregen worden door een uitsparing in de dikte van de plank. In de 15e eeuw werd het paneel echter over het algemeen ingepast in een lijst met sponning.

Vanaf de 15e eeuw gebruikte men in de Nederlanden ook doek als drager voor de schilderijen. Dit doek kan geweven zijn uit linnen, hennep of katoen. In de 17e eeuw komt de doekschilderkunst pas algemeen in zwang, al blijft het schilderen op een houten drager tegelijk gebruikelijk. Het doek werd gespannen op

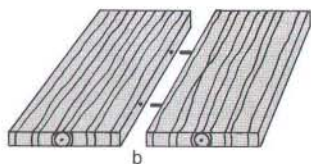


Fig. 1. Een schematische tekening van een houten drager. De twee elementen kunnen worden samengevoegd met een platte voeg of koud tegen elkaar (a); ze worden tegen elkaar aangelegd en evenwijdig met de nerf van het hout gelijmd. De twee elementen kunnen worden verstevigd met houten pinnen (b). Het hout voor het paneel werd kwartiers (haaks op de jaarringen) gezaagd.

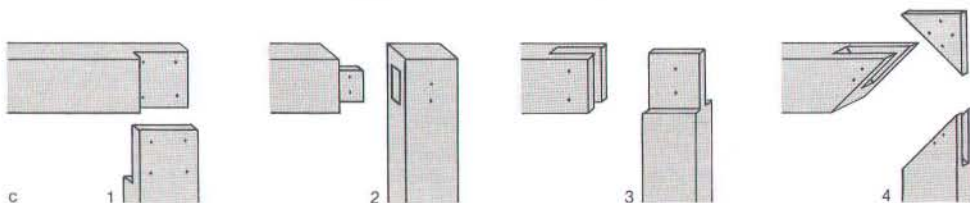
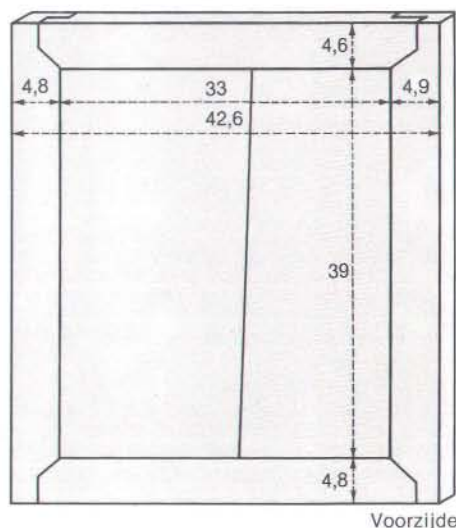
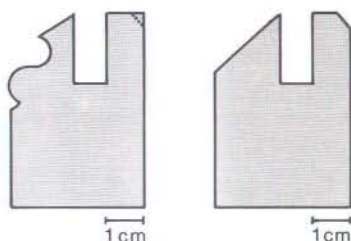
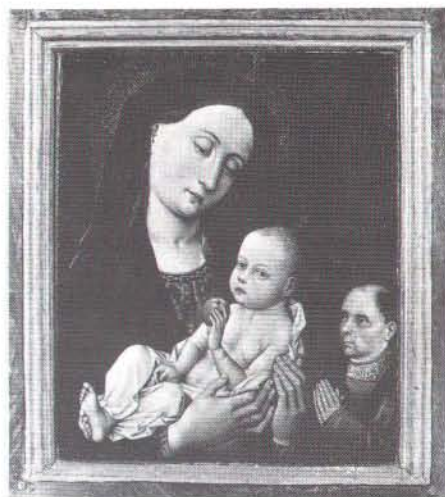


Fig. 2. Bij het gebruik van doek als drager werd het doek op een houten raamwerk gespannen. Bij de eenvoudigste vorm van het raam (a) bestaat het uit vier elementen, die met bouten of nagels aan elkaar verbonden werden. Later gebruikte men een spieraam (b). Door het inpassen van spieën in de kepen in de hoe-

ken kan men het spieraam uitzetten en het doek aanspannen. De vergaring van de stukken hout van het kader kan op verschillende manieren gebeuren (c): de liplas (1); de pen en gatlas (2); de open pen en gatlas (3) en de vergaring met een hoeksleutel (4).

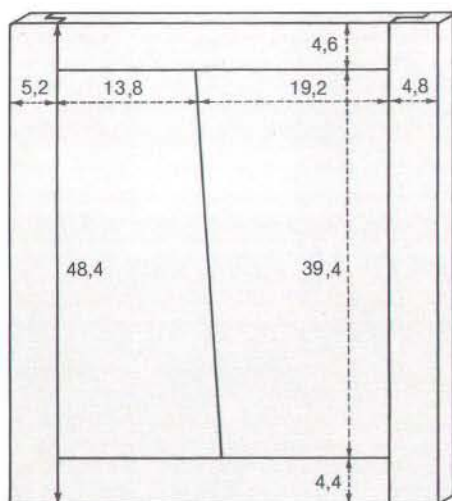
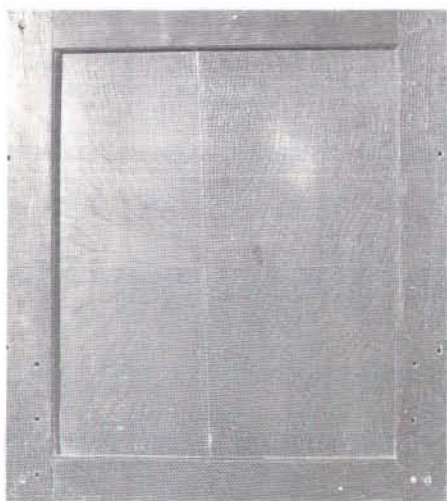
Dit schilderij uit de tweede helft van de 15e eeuw (zie ook foto op pag. 246-247) is uitgevoerd op een houten drager. Deze wordt gevormd door twee verticale delen eikehout van 0,9 cm dikte, die kwartiers zijn gezaagd en door middel van een platte voeg zijn verbonden. De drager is gevat in een groef van de omlijsting. De foto's met daaronder de schema's van de drager en de lijst (links voorzijde; rechts achterzijde) geven een duidelijk beeld van de manier waarop veel 15e en 16e eeuwse schilderijen zijn samengesteld. De tekening onder toont de lijst met gegroefd binnenprofiel.



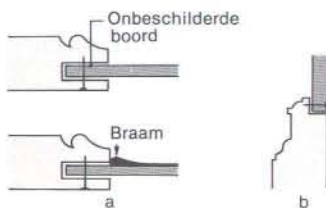
een houten raam, de hulpdrager, die oorspronkelijk uit gevaste houten elementen bestond (zie Fig. 2). In de tweede helft van de 18e eeuw wordt voor het eerst gebruik gemaakt van het spieraam met hoeksleutels. Hierbij worden kleine stukjes hout in de hoeken geplaatst. Ze maken het uitzetten van het houtwerk mogelijk en het doek kan zo opnieuw gespannen worden (zie Fig. 2).

Naast hout en linnen maakten de schilders

Fig. 3. De oudste schilderijen werden vervaardigd nadat ze waren ingelijst. Men gebruikte een omlijsting met gegroefd binnenprofiel (a). Hierdoor ontstaan een onbeschilderde boord en een braam. Later werd een omlijsting gebruikt met lipprofiel (b). Het schilderij wordt vervaardigd buiten de lijst en daarna tegen de insprong aan de keerzijde bevestigd met nagels.



Achterzijde



ook graag gebruik van koperen platen als dragers. Deze kwamen in zwang rond het midden van de 16e eeuw om in de loop der 17e eeuw praktisch geheel weer te verdwijnen. In de 19e eeuw kende het gebruik van koperen platen weer een opgang.

Tal van oude schilderijen zijn later op de rugzijde geparketteerd, dit wil zeggen belegd met een latwerk van in elkaar schuivende plankjes. Men zag hierin een praktisch systeem om het kromtrekken van het paneel tegen te gaan. Deze restauratiewijze, die erg verbreid was in de 19e eeuw, had echter dikwijls funeste gevolgen voor het schilderij, omdat het normale bewegen van het hout erdoor werd verhinderd. Er wordt nogal eens van uitgegaan dat de aanwezigheid van parkettering kan gelden als bewijs voor de kwaliteit van het werk. Toch gaat het hier slechts om een verouderde restauratie-ingreep, die in geen geval iets met de ouderdom of de waarde van het werk te maken heeft.

De grondlaag

Wanneer bij een houten drager het schrijnwerk eenmaal klaar was, werd op de omlijsting en de drager, aan de zijde die voor de beschijdering was bestemd, de voorbereidende grondlaag aangebracht. In sommige gevallen werd ook de rugzijde ingestreken en beschijderd om aldus een barrière te vormen tegen vocht. Langs de lijn waar drager en lijst waren samengevoegd vormde zich een lichte opeenhoping van materiaal, baard of braam geheten; het gedeelte van de drager dat in de voeg van het kader was ingepast, werd niet door de grondlaag bedekt en vormde de onbeschilderde boord (zie Fig. 3). De baard en de onbeschilderde boord duiden er dus op dat een schilderij werd uitgevoerd nadat het ingekaderd was. Deze werkwijze verdwijnt in de loop van de 16e eeuw, wanneer het schilderij meer en meer buiten zijn lijst wordt vervaardigd. De lijst bezit dan een lipprofiel, waarbij het schilderij rust op een insprong en er tegen bevestigd is met nagels, een systeem dat tegenwoordig nog gebruikt wordt (zie Fig. 3).

De samenstelling van de grondlaag is zeer verschillend. Bij de paneelschilderkunst in de Nederlanden bestaat ze over het algemeen uit krijt en dierlijke lijm. Oorspronkelijk was de grondlaag bij oude schilderijen uitsluitend witachtig van kleur, maar later werd ze getint

(doorgaans roodachtig), een gewoonte die uit Italië overgenomen werd en ruim ingang vond in onze contreien, vooral gedurende de 17e eeuw. Bij gebruik van doek als drager werd het doek speciaal voor de beschildering geprepareerd. Het werd ter isolatie met lijm behandeld en bestreken met een grondlaag. Men verkoos een oliehoudende preparatielaag omdat zo'n grondlaag het voordeel heeft zijn elasticiteit geruime tijd te behouden.

De tekening

Op de grondlaag bracht de kunstenaar een voorbereidende tekening aan met behulp van een penseel, pen, zilverstift of potlood. Deze tekening was niet bestemd om gezien te worden; zij kon eventueel verbeteringen bevatten, of aantekeningen omtrent de aan te wenden kleuren. De artistieke kwaliteit van de tekening kan ook erg uiteenlopen: volledig van de hand van de kunstenaar zelf, of eenvoudigweg een schets gekopieerd naar een voorbeeld.

De oudste tekeningen werden in de grondlaag gekrast; dit is het geval in de 14e eeuw. Dit maakte het namelijk mogelijk om in een periode waarin de achtergrond vaak met bladgoud werd versierd, de tekening te blijven ontwaren in de vorm van een groefje, door het flinterdun metaalblad heen.

De verflaag

De oudste geschilderde werken uit de Nederlanden, uit het einde van de 14e en het begin van de 15e eeuw, (de zgn. pre-Eyckiaanse schilderijen), werden uitgevoerd in tempera. Dit is een suspensie van pigmenten in een waterachtig bindmiddel of in een vette emulsie zoals eigeel of caseïne. In de loop van de 15e eeuw ziet men deze techniek evolueren, tot het gebruik van drogende oliën als bindmiddel voor de kleurstoffen.

De Vlaamse primitieven schilderden in zeer dunne lagen, die over elkaar werden gelegd, dikwijls drie of vier opeen, om de definitieve kleurtoneel te verkrijgen. De onderste, ondoorschijnende lagen werden bedekt met doorschijnende lagen of met glazuur. Deze zeer verzorgde techniek liet men vanaf het begin van de 16e eeuw geleidelijk varen ten gunste van een directe uitvoering in de gekozen kleur. Op deze manier kon vlugger gewerkt worden, hetgeen beter beantwoordde aan de eisen van de nieuwe tijd.

De afwerking met vernis

Olieverfschilderijen werden bedekt met een vernislaag, vervaardigd op basis van een hars van plantaardige oorsprong in een oplosmiddel. Er werden verschillende soorten hars gebruikt in vroeger eeuwen. Vooral van damar, een doorzichtige en soepele harssoort afkomstig van een boom uit het Verre Oosten, en van mastiek, afkomstig van *Pistacia Lentiscus*, een boomsoort die men in het gebied rond de Middellandse Zee aantreft, werd veel gebruik gemaakt, soms ook van kopal en amber, die harder zijn en na verloop van tijd een onoplosbare film vormen. Soms voegde men ook olie toe aan het vernis, waardoor na oxydatie een moeilijk oplosbare laag ontstond.

Een vernis op basis van natuurlijke hars verandert, vormt barstjes, vergeelt en wordt minder transparant; hij dient bijgevolg met regelmatige tussenpozen van enkele tientallen jaren te worden verwijderd en vervangen te worden door een nieuwe laag. Tegenwoordig wordt gebruik gemaakt van een vernis op basis van synthetische harsen. Deze zijn stabiel en het organische materiaal waar men zich voorheen van bediende.

De technologie van de oude schilderkunst kan slechts in grote trekken behandeld worden binnen het bestek van dit artikel. Bovendien moet men voor ogen houden dat in de loop van de 19e eeuw oude werken van de meest uiteenlopende stijlen en technieken gekopieerd werden. Voor de datering heeft dit heel wat verwarring gezaaid; meer dan eens werden 19e-eeuwse schilderijen voor oude meesterwerken aangezien. Hieruit blijkt duidelijk de noodzaak van het laboratoriumonderzoek.

Voor het gebruik van laboratoriumtechnieken is in de eerste plaats een grondige kennis van de materiële elementen van het kunstwerk, zoals hierboven beschreven, noodzakelijk. Door het laboratoriumonderzoek leren we al deze elementen beter kennen en het verschaft inlichtingen over zaken die niet met het blote oog kunnen worden waargenomen. Het belang van het onderzoek van schilderijen met het blote oog mag echter niet verwaarloosd worden. Het is schijnbaar een tegenstrijdig gevolg van het laboratoriumonderzoek dat dit laatste een felle aansporing is geweest tot de elementaire onderzoeksmethodes, die voordien te vaak werden verwaarloosd.

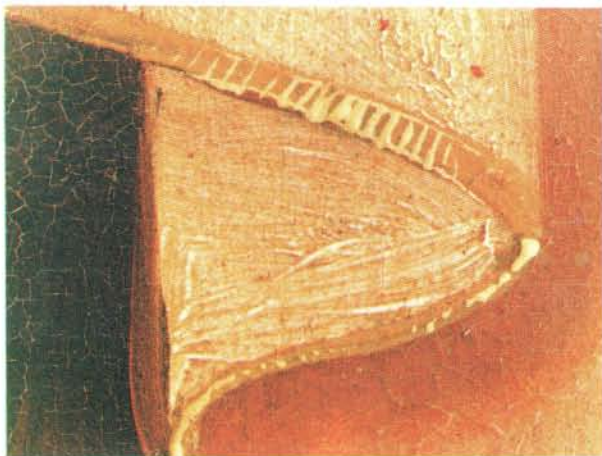


Met behulp van strijklucht kan men het reliëf in het oppervlak van een schilderij accentueren. Zo is het mogelijk meer te weten te komen over de structuur van de houten draager en de penseelvoering van de kunstenaar. (Anoniem, Calvarietafereel met schenkersfamilie, begin 16e eeuw, Stedelijk Museum Tongeren. Detail: H. Johannes).

Men kan de natuurwetenschappelijke methoden op basis van een aantal criteria indelen. We zullen hier het onderscheid - dat niet te strikt mag worden opgevat - maken tussen de niet-destructieve methoden en de destructieve methoden. Bij het niet-destructief onderzoek wordt het kunstwerk geheel intact gelaten, terwijl bij het destructief onderzoek een monster van de kleurlaag wordt genomen waarop de analyses worden uitgevoerd.

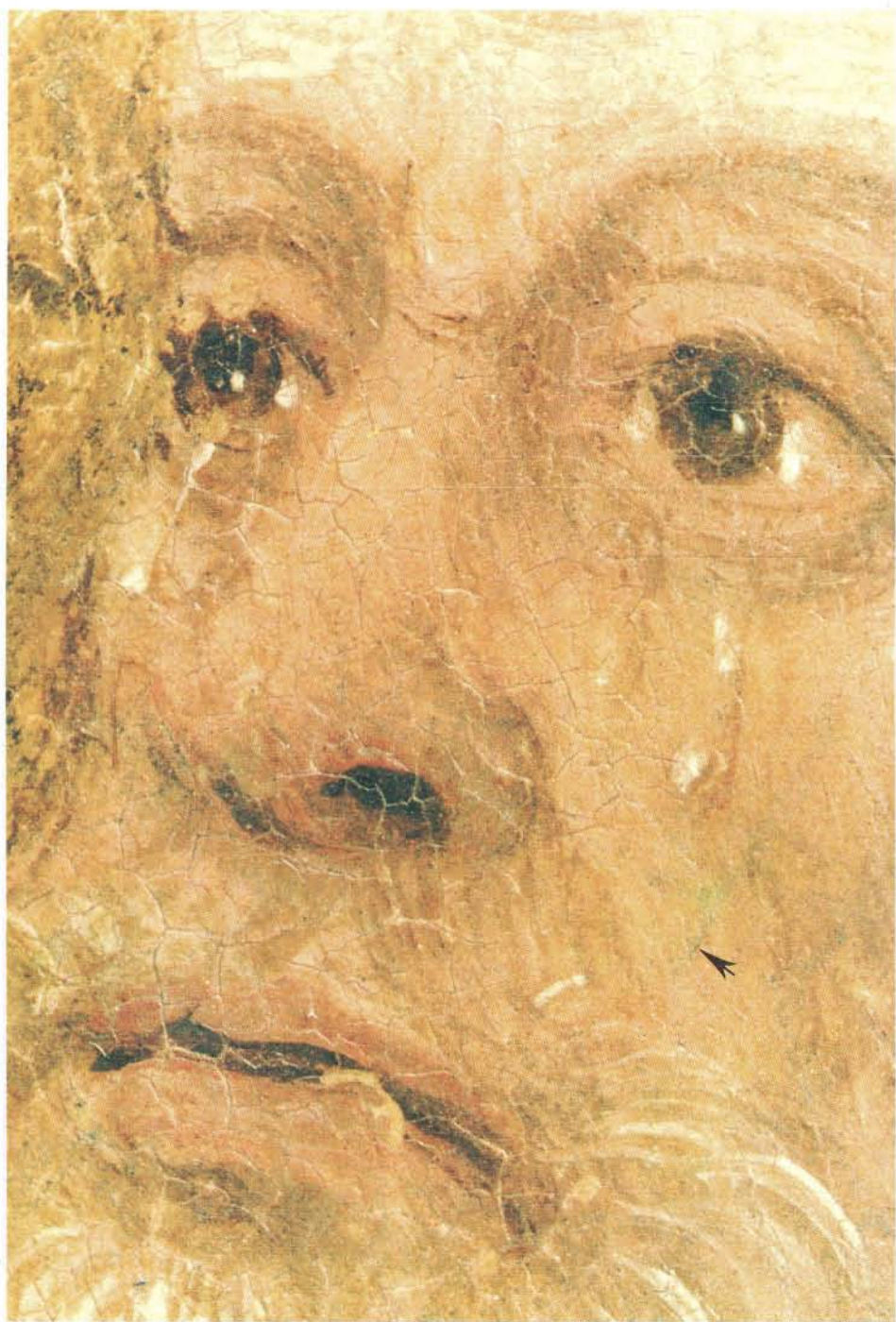
De penseelvoering

Bij nauwkeurige bestudering is de techniek van de penseelvoering te achterhalen. In een omstreeks 1500 vervaardigd retabelluik is een haastige, en enigszins mechanische techniek gebruikt zoals hier in de zoom van het gewaad van Christus (rechts). Het hoofd van Sint Petrus (geheel rechts) laat duidelijk zien dat de verf onregelmatig gelegd is, nu eens zwaar, dan zo licht dat de onderliggende tekening doorschijnt. (Onbekend Vlaams meester, Verschijning van Christus aan Petrus, ca. 1500. Sint-Genovevakerk te Zepperen).



De gele achtergrond van dit schilderij (boven) is met brede streken geborsteld. Hierdoor zijn oneffenheden veroorzaakt die door het dun geschilderde

hoofd zichtbaar zijn. (Onbekend Vlaams meester, Passiewerktuigen, ca. 1500. Sint-Genovevakerk te Zepperen. Detail van het hoofd van Sint Petrus).



De niet-destructieve methoden

Bij de niet vernietigende methoden wordt straling gebruikt die binnen of buiten het voor het oog zichtbare spectrum ligt.

Methoden met zichtbaar licht

Voor wat betreft de straling gelegen binnen het voor het oog zichtbaar spectrum, is de *fotografie* de oudst aangewende methode. Als opvolgster van de gewone lijngravure, werd de fotografie een onmisbare hulp voor de kunsthistoricus: ze maakt het mogelijk kunstwerken te vergelijken die zeer dicht bij elkaar staan qua uitwerking en voorstelling, maar ver van elkaar bewaard worden. Het is zo goed als onmogelijk in dat geval, als men te maken heeft met onderling sterk verbonden kunstwerken of met kopieën, gelijkenissen te trekken zonder dat men fotografische afdrukken bezit. Vooral de kleurenfotografie speelt een essentiële rol bij het bestuderen van schilderijen omdat de kleur immers van kapitaal belang is. De kleurenfotografie zou reeds lange tijd algemeen verspreid zijn, maar het is kostbaar en soms spelen bepaalde technische problemen een rol.

O.L. Vrouw, tussen de H. Maternus (staande links) en de H. Petrus, spreekt ten beste bij de H. Drie-vuldigheid voor de opdrachtgever, de kanunnik H. A. van Pyringen (knielend links). In de detailopname met strijklicht van het hoofd van de H. Maternus zijn de niveauverschillen en onregelmatigheden door de sterke schaduwvorming duidelijk te zien. Zowel de gebruikte techniek als de toestand van het werk treden duidelijk aan het licht. (Anoniem schilder van de Vlaamse school, 1497. Uit de schatkamer van de O.L. Vrouwebasiliek te Tongeren).



Strijklichtopnamen van een 17e eeuws schilderij op doek. Rechts: Over het gehele oppervlak komen blazen voor die werden veroorzaakt door de verdoekingslijm. Geheel rechts: In bepaalde zones treft men opheffingen aan die gedeeltelijk zijn veroorzaakt doordat de verflaag niet goed op de drager hechtte, maar ook doordat op sommige plaatsen overdadige overschilderingen werden aangebracht in een onaangepaste verfsoort. (Anoniem Vlaams meester, St. Agnes betreedt het begijnhof van Sint-Truiden, 17e eeuw, Begijnhofkerk te Sint-Truiden. Links detail van de stoet der heiligen; rechts detail van het kleed van een engel).

Een tangentiële of een *scherende belichting* van een werk toont aan hoe het oppervlak eruit ziet (zie foto rechtsboven). Vervormingen van de drager komen hierbij duidelijk tot uiting (zie foto's rechts). Ook de studie van de kleur-laag wordt hierdoor vergemakkelijkt, zowel voor wat betreft het bepalen van de bewaaringstoestand, als voor het kennen van de manier van uitvoering. Verfophopingen of afschilferingen worden zichtbaar en ook de penseelstreek kan gemakkelijk worden bepaald (zie foto's op pag. 254-255).





Bij de *macrofotografie* wordt het voorwerp vergroot weergegeven. De opname kan 2x, 5x of 10x groter zijn dan het origineel, maar niet meer: zo kan men zich toch nog een beeld vormen van het werk zoals het er normaal uitziet. Het onderzoek met de *stereomicroscoop* toont een reliëfbeeld van de vergrote zones. Ze wordt gebruikt bij het restaureren van kunstwerken en bij de studie van het oppervlak van schilderijen. De toestand van het vernis en van de kleurlaag kan worden bepaald en ook de aard van de craquelures (barsten in het vernis, in de kleur- of in de onderlaag).

De analyse van de craquelure is van essentieel belang en zelfs bepalend bij het onderzoek van de ouderdom van oude panelen en doeken. De ouderdomsbarsten die normalerwijs een zeker aantal jaren na de uitvoering van het kunstwerk te voorschijn komen vormen een aanduiding voor de ouderdom ervan. Bij schilderijen op paneel vormen zij gewoonlijk een vrij regelmatig netwerk van vierkante barstjes; bij schilderijen op doek is hun voorkomen

minder uitgesproken, maar vertoont soms het karakteristieke craquelurepatroon in de vorm van een slakkehuis (zie foto's rechts). De voortijdige barsten komen kort na de vervaardiging van het werk te voorschijn, afhankelijk van de samenstelling van de verfstof of de manier van uitvoering; doorgaans zijn ze het gevolg van een ongeschikte materiaalkeuze of het slecht aanbrengen van de materie. Dit type barsten kan wel eens voorkomen op oude werken, maar ze komen vooral voor op moderne schilderijen en soms ook op vervalsingen van oude werken.

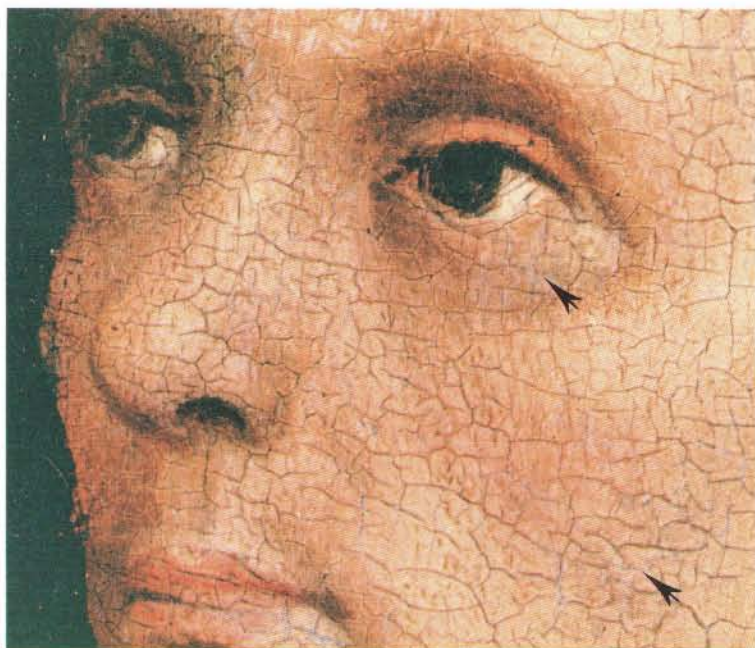
De her- of overschilderingen die de oude





Links: Craquelures zijn barstjes in het schilderwerk. Bij schilderijen op een houten drager ontstaat een regelmatig netwerk (geheel links). Craquelures in de vorm van een slakkehuis komen soms voor op schilderwerken op doek (links, strijklichtopname). (Geheel links: Navolger van Van der Weyden, Madonna met Kind en opdrachtgever, einde 15e eeuw. Stedelijk Museum Tongeren. Detail van het witte doek van het Kind. Links: Anoniem Vlaams meester, Sint Agnes beërdigt het beghijnhof van Sint-Truiden, 17e eeuw. Begijnhofkerk te Sint-Truiden. Detail van het dak van de kerk).

Onder: Op deze macrofoto zijn de overschilderingen te zien, die het net van ouderdomscraquelures in de vleespartijen versluieren. (Navolger van Van der Weyden, H. Maagd met Kind en opdrachtgever, einde 15e eeuw. Stedelijk Museum Tongeren. Detail van het hoofd van de opdrachtgever).



Links: De blauwgroene sluier van de Madonna op deze foto is een overschildering, die op sommige plaatsen de vergulde boord volledig bedekt en voortijdige barsten vertoont. Deze barsten zijn vermoedelijk veroorzaakt door een slechte verhouding tussen pigment en bindmiddel en hebben duidelijk een andere structuur dan de craquelures. De sleet op de rode lak van het kledingstuk van de H. Maagd is eveneens waar te nemen en laat een oranje-roze zien, op de plaats van het oorspronkelijke donderrood. Ondanks sleet en overschilderingen is de kwaliteitsvolle weergave van de details treffend. (Navolger van Van der Weyden, H. Maagd met Kind en opdrachtgever, einde 15e eeuw. Stedelijk Museum Tongeren. Detail van het kledingstuk van de H. Maagd).



Met behulp van infrarood stralen kan men onder de verf laag vaak de voorbereidende tekening onderscheiden (boven), die men bij gewoon licht (geheel boven) niet kan zien. De onderliggende tekening van dit werk van Pieter Coeck van Aalst onderscheidt zich door de zekere en soepele lijnvoering en door de vele vormhernemingen. Uit de tekening blijkt een tendens om de vormen ruim aan te geven. (Pieter Coeck van Aalst, Verkondiging en Dubbele Intercesie, retabelluik, vóór 1532. Klein Seminarie te Sint-Truiden.



Detail van de hand van de engel uit de verkondiging). Bij het detail van een schilderij van een onbekend Vlaams meester (boven) is met behulp van infrarood stralen de onderliggende droge en zware tekening te zien. Het enigszins verwarde karakter van de ondertekening geeft blijk van moeilijkheden bij het uitwerken van de compositie. (Verschijning van Christus aan Sint Petrus, ca. 1500. Sint-Genovevakerk te



Zepperen. Detail: Christus-figuur. Op het infrarood reflectogram hierboven is te zien dat de borst van de H. Maagd oorspronkelijk naakt werd geschilderd. De overschildering, aangebracht met een verftoon die erg lijkt op die van het originele kleeft, verschijnt op deze foto als een donkere vlek (zie ook foto op pag. 263). (Pieter Coeck van Aalst, Verkondiging en Dubbele Intercessie, voor 1532. Klein Seminarie te Sint-Truiden. Detail: O.L. Vrouw).

craquelures kunnen verbergen en/of nieuwe teweegbrengen kan men heel gemakkelijk opsporen door ze te onderzoeken met de stereomicroscoop. Deze werkwijze geeft verder inlichtingen over de schildertechniek van een artiest omdat ze het eigen karakter van zijn penseelstreken (ondermeer bij het opbouwen van de details) onthult. In bepaalde gevallen kan een vergroting van 50x, 100x of 200x ons heel wat leren over de aard van de gebruikte verfstof zonder dat er een monster van de verflaag genomen dient te worden.

De straling gelegen buiten het zichtbare spectrum maakt de studie van sommige onderdelen van het kunstwerk mogelijk die men met het blote oog niet kan onderscheiden.

Infrarood

Infrarood stralen dringen door en maken de tekening waarneembaar die door de kunstenaar werd gemaakt als voorbereiding tot het schilderen (zie foto's geheel links). Normalerweise worden penseeltekening en droge tekening zichtbaar dank zij het infrarood (de tekening, die in de voorbereidende laag is gekrast, verschijnt in de radiografie). De tekening van de schilder is een tussenfase in de uitvoering van het werk. De kunstenaar weet dat deze tekening niet voorbestemd is om gezien te worden en beschouwt ze als een kladwerk. Door dit feit licht deze tekening ons in over zijn persoonlijke hand, dikwijls veel beter dan de penseelstreek. Door de tekening kan het groeiproces van een werk worden gevolgd en ook de identificatie en de authenticiteit kunnen worden nagegaan. Studies rond dit aspect hebben heel wat 'karakteristieke eigen aan een kunstenaar' aan het licht gebracht.

Er dient nog te worden vermeld dat een foto genomen met behulp van infrarood, aanwijzingen kan geven omtrent sommige gebruikte pigmenten. Dit geldt vooral voor de kleurenfotografie die hierover uitzonderlijke informatie kan opleveren. De doordringbaarheid van pigmenten die voor het blote oog gelijk schijnt te zijn, kan verschillen met infrarood belichting, waardoor herschilderingen en overschilderingen kunnen worden ontdekt (zie foto links). Met behulp van het infrarood onderzoek kan zo de toestand van een schilderij, zoals het was vóór een restauratie, worden nagegaan.



Boven: Met behulp van ultraviolet fluorescentie kan men de retouches, die aangebracht zijn tijdens een restauratie, opsporen. De sluier van de H. Maagd is bijna volledig overgeschilderd. (Navolger van Van der Weyden, H. Maagd met Kind en opdrachtgever, einde 15e eeuw. Stedelijk Museum Tongeren).

Ultraviolet fluorescentie

De ultraviolet fluorescentie verschaft inlichtingen over de staat van bewaring van de kunstwerken. De kwaliteit van het vernis, de wijzigingen ervan evenals veranderingen onder of boven de bescherm laag, zijn te onthullen met behulp van de lamp van Wood. De waarnemingen kunnen in zwart-wit of in kleur gefotografeerd worden (zie foto boven). De eigen fluorescentie van de verschillende delen opge-

Onder en rechts: Deze röntgenopname (rechts) van een detail van het onderstaande schilderij (zie ook het infrarood reflectogram op pag. 261) toont dezelfde wijziging van het schilderij: de overschildering van de naakte borst is echter in de röntgenopname niet zichtbaar. In de oude schilderkunst werd lood-wit als dek-wit gebruikt. Dit heeft een zeer hoog atoomgewicht in tegenstelling met de overschildering van latere datum. (Pieter Coeck van Aalst, Verkondiging en Dubbele Intercessie, voor 1532. Klein Seminarie te Sint-Truiden).



wekt door het ultraviolet licht maakt het mogelijk in bepaalde omstandigheden de gebruikte pigmenten te identificeren.

Röntgenstraling

Röntgenstralen hebben een zeer groot door-dringend vermogen. Ze geven aanwijzingen over de kleurlagen in verband met het atoom-gewicht van de gebruikte stoffen. Hoe groter het atoomgewicht van een stof, hoe kleiner de

doordringbaarheid van de stralen. Het witte pigment bij oude schilderijen (loodwit met een zeer hoog atoomgewicht) komt naargelang de hoeveelheid meer of minder sterk uit bij de röntgenopnamen. De röntgenfoto verstrekt in-lichtingen over de staat van bewaring van het kunstwerk, de karakteristieken van de drager (hout of doek), de aard van de verflaag, de slij-tages, de verscheidene types van barsten, de leemten in de originele verflaag ook al zijn ze

opgevuld en de overschilderingen (zie foto onder en op pag. 263). Ook voor de kunstgeschiedenis is de röntgenfoto zeer nuttig. De veranderingen die de kunstenaar aan het kunstwerk aanbracht zijn hierdoor te achterhalen. Het informeert ons over de uitvoering van het werk op het gebied van de kleur, de eigen kunstenaarshand en de periode van uitvoering.

Destructieve methoden

Zoals de naam al zegt wordt bij het gebruik van deze methoden een monster van het kunstwerk genomen, waardoor de integriteit van het kunstwerk wordt geschaad. Daarom dient het fragment met grote voorzichtigheid en met kennis van zaken te worden verwijderd. De benodigde monsters kunnen heel klein zijn. Het gebruik van destructieve methoden kan soms

noodzakelijk zijn, omdat de resultaten van dit onderzoek essentiële zaken aan het licht kunnen brengen. Het monster kan microscopisch of microchemisch geanalyseerd worden. Op deze manier zijn gegevens te verkrijgen over de stoffen die gebruikt zijn, over hun gelaagdheid en tot op zekere hoogte ook over hun ouderdom.

De microscopische analyse levert gegevens op over de structuur van de picturale laag en maakt het soms mogelijk pigmenten te identificeren, die gemakkelijk optisch te herkennen zijn. Voorbeelden hiervan zijn de blauwe kleurstoffen azuriet (hemelsblauw) en ultramarijn.

Sinds het begin van de 20e eeuw worden chemische analyses toegepast. Deze kunnen leiden tot een vrij nauwkeurige datering omdat verschillende pigmenten slechts in een bepaalde periode werden toegepast. Zo werd Pruisisch

Rechts: Met röntgenstralen kan men dieper in het schilderij 'kijken'. Daardoor wordt ook de structuur van de houten drager zichtbaar. Op deze foto is de zorgvuldig en genuanceerde techniek van dit werk uit het einde van de 15e eeuw te zien. Let ook op de barsten in de sluier, die een aanwijzing zijn, dat de sluier later overgeschilderd is. (Navolger van Van der Weyden. Stedelijke Museum Tongeren).



blauw pas gebruikt vanaf 1710 en azuriet werd normalerwijs niet meer gebruikt na 1660. Een veelbelovende nieuwe methode is het onderzoek van de verflagen op basis van de radioactiviteit van het lood-210 isotoop. Met dit procédé is een schilderwerk met veel grotere zekerheid te dateren dan met de andere technieken.

De kennis van de gebruikte bindmiddelen, die toch onmisbaar is voor het bepalen van de toegepaste schildertechniek, is nog maar beperkt. Recente verbeteringen in de analyse-technieken zullen op korte termijn grote vooruitgang op dit terrein veroorzaken; met name verwacht men dat de kennis van de techniek die door de Vlaamse primitieven werd toegepast sterk zal toenemen.

Andere onderdelen van een schilderwerk, zoals de houten drager, het doek of de afdeklaag van vernis, kunnen bestudeerd worden

met verschillende analysemethoden. Systematische studie van het vernis heeft grote diensten bewezen omdat men de kennis van de samenstelling van oude vernissen heeft gebruikt voor het verbeteren van de vernis die tegenwoordig wordt toegepast.

De toepassing van natuurwetenschappelijke methoden bij het onderzoek van kunstwerken heeft de kennis van oude schilderwerken sterk vooruit gebracht. Nog steeds worden grote vorderingen gemaakt op het terrein van de analysemethoden. Daardoor heeft men nu niet alleen een beter inzicht in de gebruikte materiaalsoorten, maar ook levert het laboratoriumonderzoek belangrijke gegevens op die een welkome aanvulling betekenen voor de kunstgeschiedenis.

Literatuur

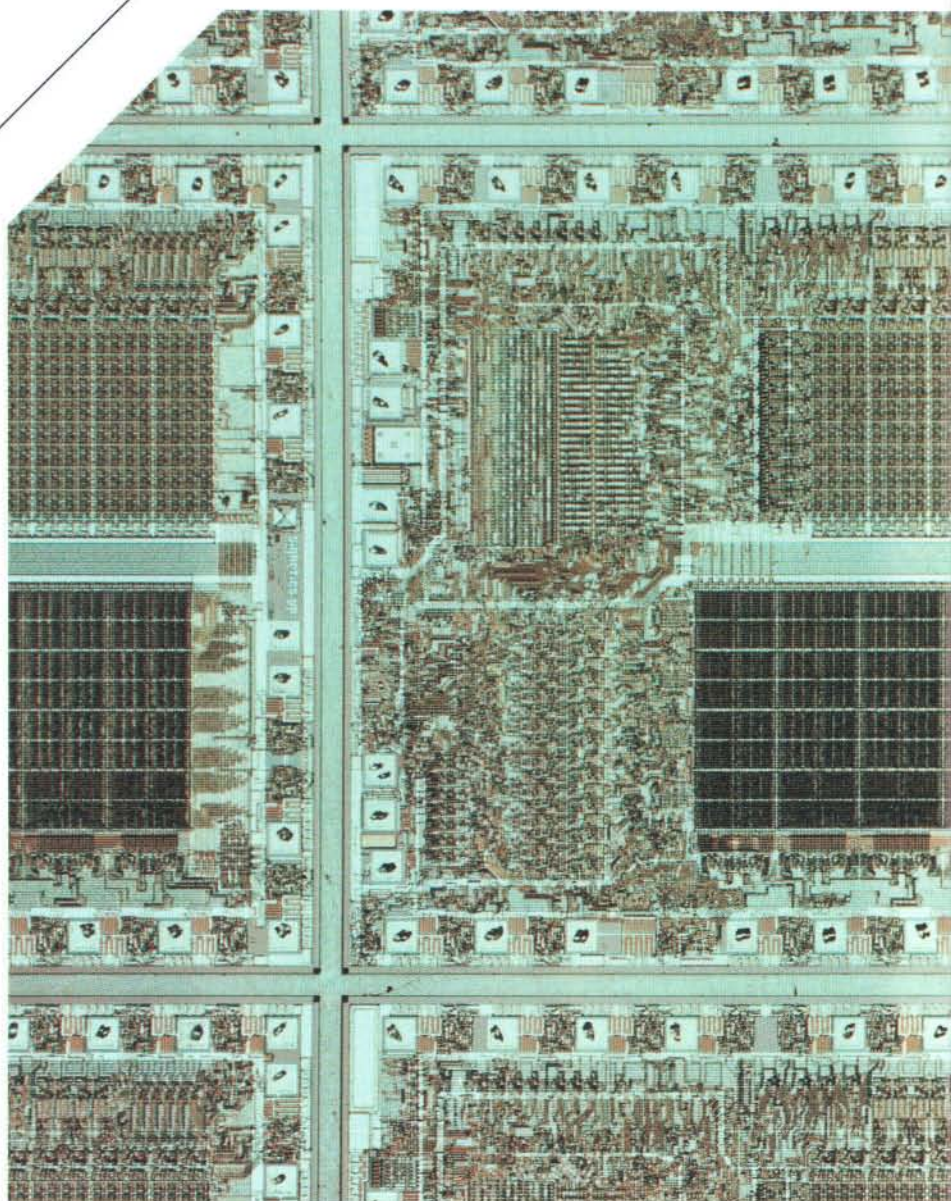
- Van Asperen de Boer, J. R. J., (1975). *An introduction to Scientific Examination of Paintings*, in: *Scientific Examination of Early Netherlandish Painting. Applications in Art History*. (Nederlands Kunsthistorisch Jaarboek 26, 1976, pag. 1-40).
- Hours, M., (1976). *Analyse scientifique et conservation des peintures (découvrir, restaurer, conserver)*. Office du livre, Fribourg.
- Marijnissen, R. H., (1967). *Dégradation, conservation et restauration de l'oeuvre d'art*. Editions Arcade, Bruxelles.
- Verougstraete-Marcq, H., Van Schoute, R., (1979). *Kijk op kunst. Schilderijen onderzocht met natuurwetenschappelijke methoden*. Catalogus van de tentoonstelling in het Provinciaal Begijnhof te Hasselt, 17-2 tot 31-3-1979. Kunst en oudheden in Limburg, 21, Sint Truiden.
- De Wild, M., (1929). *The scientific examination of Pictures*. G. Bell & Sons Ltd.
- Wolters, Ch., (1938). *Die Bedeutung der Gemäldedurchleuchtung mit Röntgenstrahlen für die Kunstgeschichte*. Prestel-Verlag GMBH, Frankfurt am Main.

De foto's bij dit artikel zijn gemaakt door de heer P. Stuyven, in opdracht van het laboratoire d'étude des oeuvres d'art. De röntgenopnamen werden gemaakt door D. Hollanders-Favart, medewerkster van het laboratorium. De heer L. Smets, van de Provinciale Dienst voor het Kunstpatrimonium te Sint-Truiden, was behulpzaam bij het vertalen van het Franse manuscript.



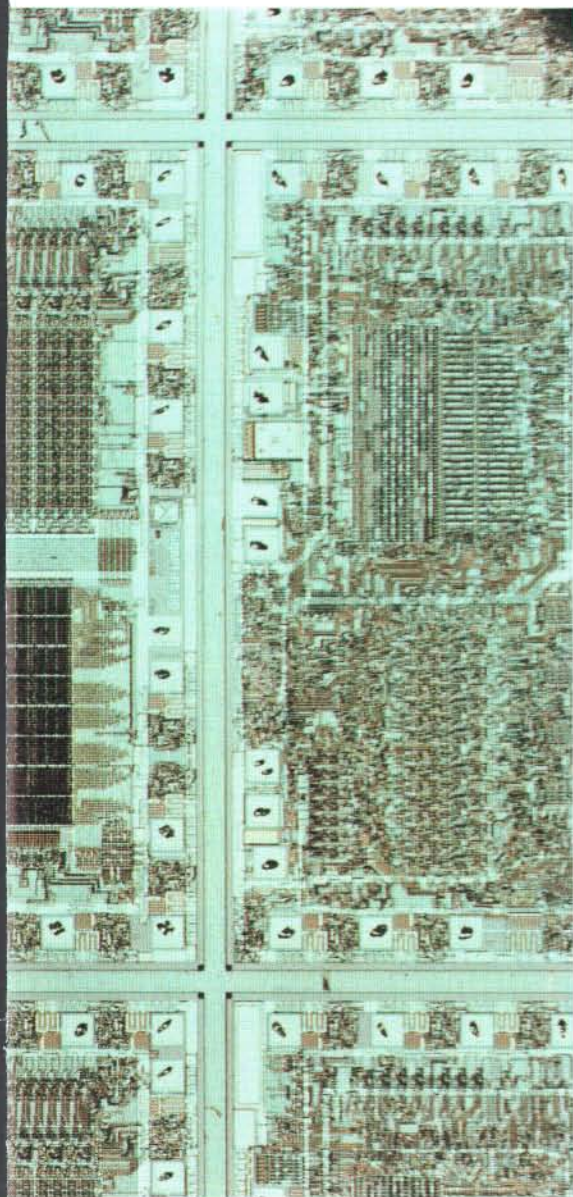
E. M. van der Ouderaa
B. L. A. Waumans
Philips Natuurkundig Laboratorium
Eindhoven

MICRO



ELEKTRONIKA

Microprocessors en andere digitale bouwstenen



De laatste jaren is over de hele wereld een toename waar te nemen van zowel de produktie als het gebruik van 'geïntegreerde circuits' (IC's), complexe elektronische bouwstenen, gemaakt op kleine stukjes silicium. Een van de meest in het oog springende bouwstenen is de microprocessor.

In dit artikel worden geïntegreerde circuits in het algemeen en de microprocessor in het bijzonder toegelicht. Daarbij ligt het accent op technische aspecten. Daarnaast wordt ook enige aandacht geschonken aan niet-technische aspecten van IC-produktie en gebruik.

Een dichtbij-opname van een plak silicium, waarop zgn. single-chip microcomputers (type 8021, Philips) zijn aangebracht. Iedere vierkant (chip) heeft een oppervlakte van 16 mm² en is een volledig computersysteem dat een microprocessor, geheugens en voorzieningen voor de invoer en uitvoer van signalen bevat. De chips worden van elkaar losgebroken, via dunne draden aangesloten op 28 aansluitpinnen en ondergebracht in een behuizing. Door de grote produktie van dit type microcomputer is de prijs ervan laag, ongeveer f 7,- à f 10,- per stuk.

Digitale bouwstenen

Een microprocessor kan beschouwd worden als een digitale bouwsteen maar ook als een geïntegreerd circuit (IC). De eerste beschouwingswijze heeft te maken met de functie van een microprocessor, de tweede beschouwingswijze zegt iets over de uitvoering ervan. Een digitaal systeem dient altijd voor het verwerken van digitale informatie. Ieder heeft van het begrip 'informatie' een intuïtief beeld. Dagbladen, boeken en verkeerstekens verschaffen ons de informatie van alledag. Informatie kan door een waarde worden gekwantificeerd. Bijvoorbeeld: de waarde van een muziknoot is de tijdsduur of de toonhoogte ervan, de waarde van een getal is de grootte in positieve of negatieve zin, de waarde van een letter is een keuze uit de verzameling A tot en met Z.

Informatie wordt 'digitaal' genoemd als slechts een eindig aantal waarden mogelijk is. Dit in tegenstelling tot 'analoge' informatie waar een continu waardenbereik mogelijk is. Analoge informatie kan in digitale informatie omgezet worden door het continue waardenbereik in discrete gebieden op te delen.

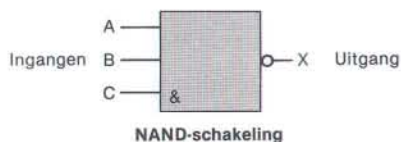
De vorm waarin informatie voorkomt is zeer verschillend. Voorbeelden van digitale informatie zijn: de vlakken van een dobbelsteen, de kleuren van een verkeerslicht, de standen van een schakelaar, de dichte of open plaatsen in ponskaarten, wel of geen elektrische spanning op een draad. Voorbeelden van analoge informatie zijn: het vloeistofniveau in een bak, de stand van de snelheidsmeter in een auto, het

geluidsvolume van een luidspreker. Een digitaal systeem wordt gekenmerkt door de mogelijkheid om bewerkingen uit te voeren met behulp van digitale informatie. Daartoe kan via de 'ingangen' digitale informatie aan het systeem worden toegevoerd. De resultaten van de bewerking worden via de 'uitgangen' naar buiten gebracht. Tijdens de bewerkingen maakt het systeem vaak gebruik van zijn interne toestanden, die in het zogenaamde 'geheugen' liggen opgeslagen. Als gevolg van de bewerkingen kan, naast het naar buiten brengen van de resultaten, ook de interne toestand zelf worden veranderd.

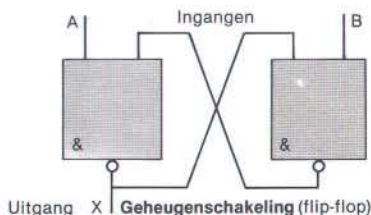
Het begrip 'digitaal systeem' is een ruim begrip. Voorbeelden ervan zijn:

- Een verkeerslicht-regelaar. Deze werkt vaak zonder inname van digitale informatie (is dus autonoom). De afgegeven informatie wordt in de vorm van kleuren van de verkeerslichten aan de buitenwereld doorgegeven.
- Een koffie-automaat. Deze accepteert bepaalde munten (digitale informatie) en geeft (al of niet) een beker koffie.
- Een computer. Dit digitale systeem bij uitstek kan bijvoorbeeld orderverwerking verzorgen. Orders worden, bijv. door middel van ponskaarten, aan de computer toegevoerd. Aan de uitgang van de computer ontstaan na bewerking orderoverzichten en rekeningen voor iedere klant apart.

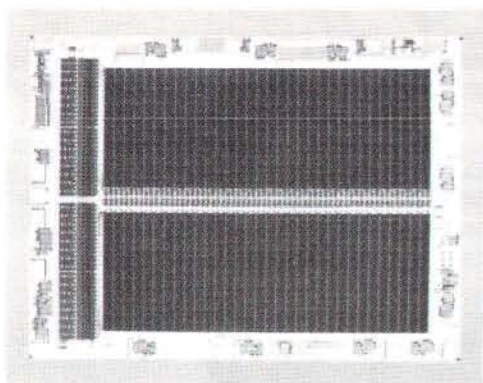
Voor de constructie van digitale systemen zijn digitale bouwstenen nodig. De meest gebruikte zijn van het binaire, of tweewaardige type. Dit wil zeggen dat slechts digitale infor-



Boven: Fig. 1. Een NAND-bouwsteen. De inwendige opbouw ervan is zodanig dat de uitgang X slechts de logische waarde '0' aanneemt als *alle* ingangen A, B en C de waarde '1' hebben. Voor alle andere mogelijke combinaties van ingangswaarden neemt de uitgang de waarde '1' aan. De hier afgebeelde NAND-bouwsteen heeft drie ingangen. In de praktijk komen zulke bouwstenen voor zowel met minder als met meer ingangen. Hun werking (functioneel gedrag) blijft zoals hierboven beschreven.



Boven: Fig. 2. Een geheugenschakeling (flip-flop), opgebouwd uit twee NAND-bouwstenen. De uitgang X van de flip-flop onthoudt een bepaalde waarde als beide ingangen A en B de logische waarde '1' voeren. Door A = '0' te maken neemt uitgang X de waarde '0' aan onafhankelijk van de voorgaande waarde. Wordt A daarna weer '1' gemaakt dan blijft X de juistst bereikte waarde '0' onthouden. Op soortgelijke manier kan ingang B gebruikt worden om de flip-flop de waarde '1' te doen aannemen.



Een geïntegreerde schakeling als dit 12K bytes ROM geheugen ($K = 2^{10} = 1024$; 1 byte = 8 bits) is een voorbeeld van grootschalige integratie (LSI). Het aantal componenten per mm^2 bedraagt 2300; de totale oppervlakte is in werkelijkheid 17 mm^2 .

matie is toegestaan met twee mogelijke waarden ('0' en '1' genoemd). Een dergelijke eenheid van informatie die slechts twee waarden kan aannemen noemt men 'bit'. Verrassend is dat in principe slechts één digitale binaire bouwsteen nodig is voor het opbouwen van een willekeurig ingewikkeld digitaal systeem. Zo'n bouwsteen wordt de 'NAND'-bouwsteen genoemd (zie Fig. 1). ('NAND' is een samen-trekking van het 'NOT' and 'AND'). Deze bouwsteen heeft twee of meer ingangen: aan iedere ingang kan een binair signaal worden aangelegd (dus '0' of '1'). Aan de uitgang ontstaat een binair signaal met waarde '0' als *alle* ingangen de waarde '1' voeren, in alle andere

gevallen ontstaat de waarde '1'. De uitgang van een NAND-bouwsteen kan weer met een ingang van verscheidene andere NAND's worden verbonden. Op deze wijze worden hogere-orde bouwstenen gevormd. Zo kan men bijv. uit twee NAND-bouwstenen een geheugenelement, of flip-flop, samenstellen (zie Fig. 2). Deze heeft de eigenschap dat een aangeboden '0' of '1' onthouden wordt, ook nadat deze digitale informatie aan de ingang niet meer aanwezig is.

Een andere nuttige hogere-orde bouwsteen is de *teller*. Deze kan tellen hoe vaak een bepaalde, telkens terugkerende, gebeurtenis is voorgekomen. Een teller kan met behulp van enige tientallen NAND's gerealiseerd worden. Ook de *optelschakeling*, van dezelfde grootte-orde als de teller, wordt vaak gebruikt (zie Fig. 3). Deze levert de som van twee getallen aan de uitgangen af. De getallen moeten vooraf in binaire vorm worden gebracht door een afzonderlijke zogenaamde codeerschakeling. Een *microprocessor* kan worden opgebouwd uit een aantal hogere-orde bouwstenen. In totaal zijn hier enige duizenden NAND-bouwstenen voor nodig.

Belangrijke bouwstenen voor een computersysteem zijn ook de *geheugens*. Deze zijn er in vele vormen. Zo zijn er geheugens waaruit men zowel informatie kan lezen als erin kan schrijven (RAM = Random Access Memory). Daarnaast zijn ook geheugens bekend, waarin eenmalig informatie wordt geschreven en waaruit vervolgens uitsluitend die informatie gelezen kan worden (ROM = Read Only Memory).

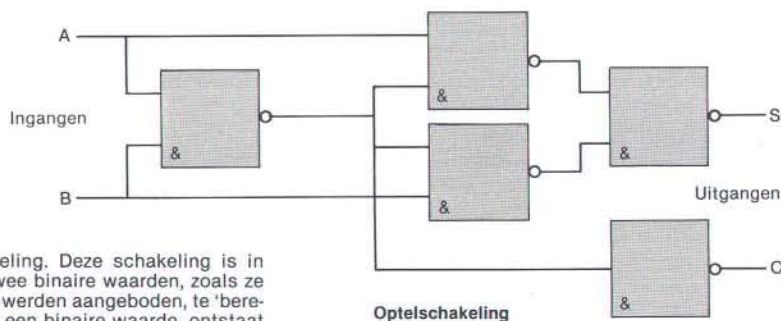
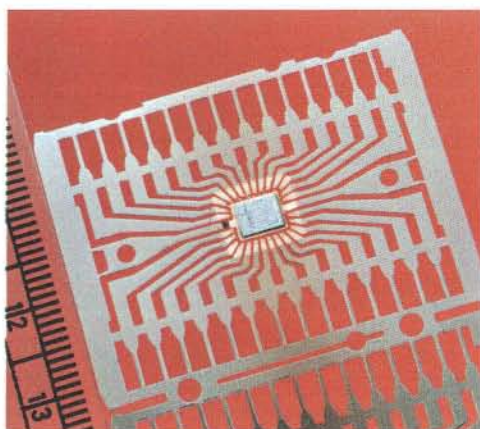
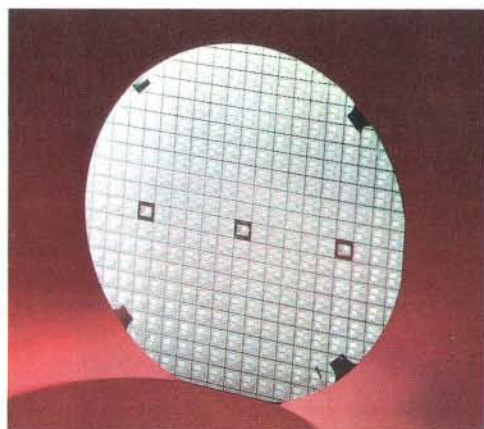
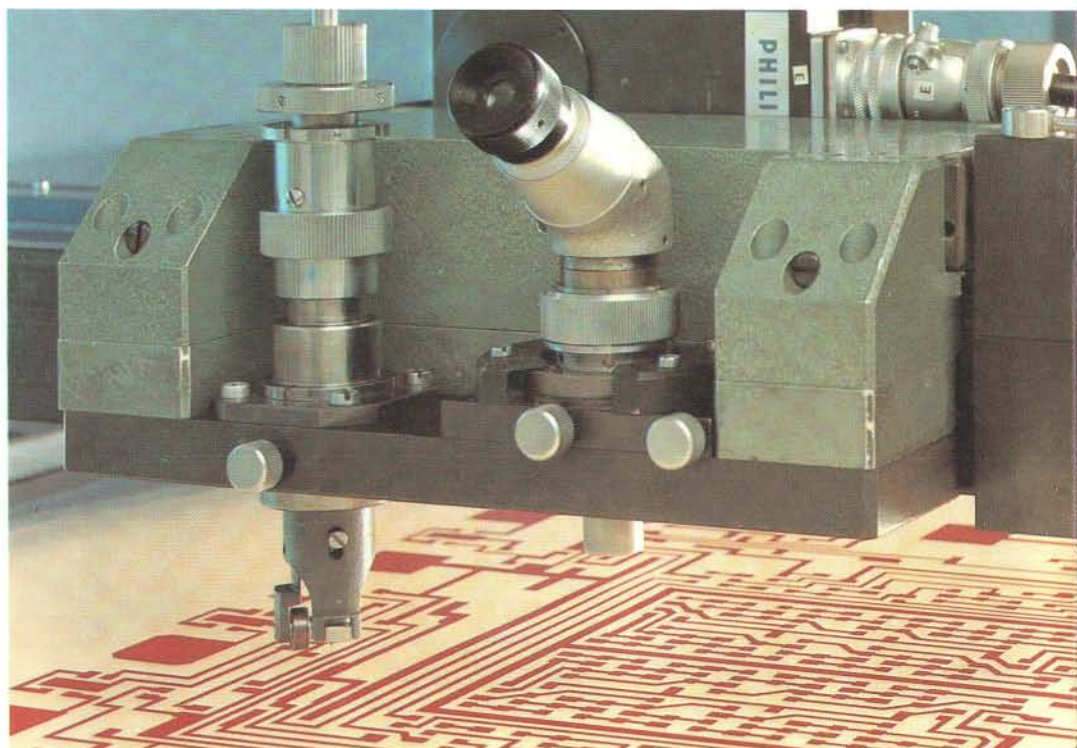


Fig. 3. Een optelschakeling. Deze schakeling is in staat om de som van twee binaire waarden, zoals ze aan de ingangen A en B werden aangeboden, te 'berekenen'. Deze som, weer een binaire waarde, ontstaat aan uitgang S. Bij het binair optellen is de waarde van de som gelijk aan '1' als de waarden aan de ingangen *verschillend* zijn ($A = '1'$ en $B = '0'$, of: $A = '0'$ en $B = '1'$). In de andere gevallen levert de som S waarde '0'. Als zowel A als B gelijk aan '1' zijn, levert de 'carry-uitgang' C waarde '1' af. De functie hiervan is verge-

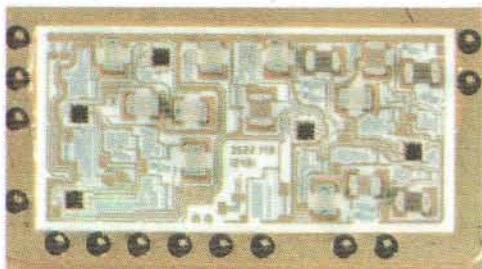
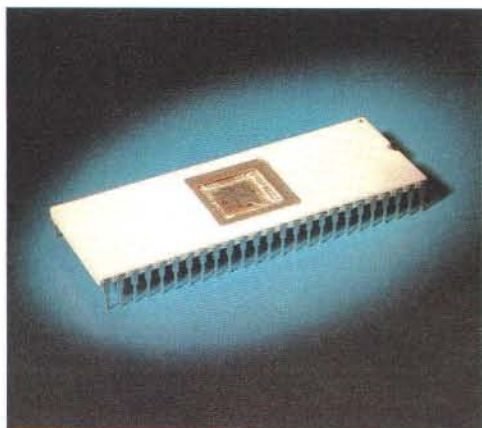
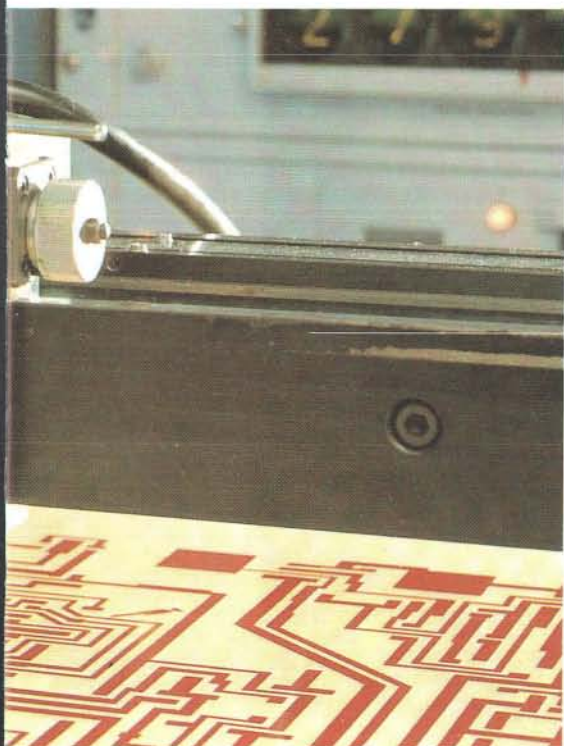
lijikbaar met het 'één onthouden' bij optellen van gewone, decimale, getallen.



Geheel boven: Een fase in de automatische productie van een IC. De rood-en-gele tekening (de zgn. 'layout') is als het ware de plattegrond van het circuit. Na fotografische verkleining wordt het patroon in veelvoud op een schijf silicium (de 'plak') overgebracht.

Hierboven en rechts: Op deze foto's zijn verschillende stadia van de IC-productie te zien. Op siliciumschijven (foto boven) met een doorsnee van 6 tot 10 cm worden een groot aantal identieke schakelingen gemaakt. Een eerste test van de schakeling vindt reeds op de schijf plaats. Hierna worden de schakelingen van elkaar gescheiden, bijv. door met een diamant-

naald krassen tussen de schakelingen op de schijf te trekken en vervolgens de schijf op die krassen te breken. Daarna worden de chips op een frame gemonteerd, waarbij met dunne gouddraden de aansluitvlakken van de chip verbonden worden met de aansluitpinnen (foto hierboven). Het geheel wordt vervolgens in een behuizing geplaatst en het IC is gereed (foto rechtsboven). Het dekseltje is nog niet aangebracht, zodat de chip zichtbaar is. Ook is het mogelijk om een aantal 'naakte' schakelingen op een substraat aan te brengen en tussen de schakelingen onderling verbindingen te leggen. Op die manier ontstaat een 'hybride' schakeling (foto rechts).



Het ontwerpen en vervaardigen van IC's

In de realisatiewijze van de hiervoor besproken digitale NAND-bouwstenen heeft zich een ware revolutie voltrokken. Een van de eerste realisaties, zo'n 35 jaar geleden, maakte gebruik van de elektronenbuis (de 'radiolamp'), waarbij een NAND-bouwsteen een inhoud van ongeveer 100 cm³ had. Tegenwoordig kan men enige duizenden NAND's samenbrengen op één zogenaamd IC (een dun plaatje silicium in een geschikte behuizing met een omvang van circa 1 cm³). Het stukje silicium wordt *chip* genoemd.

Een IC bestaat intern uit o.a. transistoren, die onderling elektrisch geleidend verbonden zijn. Een aantal transistoren vormt samen een digitale NAND-bouwsteen. De afmetingen van een transistor zijn enige honderden μm^2 (1 μm is één duizendste millimeter). De verbindingen tussen de transistoren (de bedrading) zijn zeer smal (5 tot 10 μm). Op plaatsen waar het IC aan de buitenwereld moet worden aangesloten verbreedt men de op de chip aanwezige verbindingen tot aansluitvlakken van circa 100 x 100 μm .

De apparatuur voor IC-fabricage is kostbaar vanwege de hoge precisie die vereist is. Bovendien veroudert hij snel als gevolg van de snelle ontwikkeling (technische veroudering). Daarnaast is ook de fabricage-omgeving duur omdat de fabricageruimten stofvrij moeten zijn. Hierdoor zijn de benodigde investeringen voor IC-productie hoog, waardoor productie van grote aantallen nodig is om de prijs per IC redelijk laag te maken. De wijze van fabricage van IC's leent zich hier inderdaad goed voor. Lang niet alle geproduceerde IC's werken zonder fouten. Een opbrengst van bijvoorbeeld 10% is heel normaal voor gecompliceerde IC's. Het testen van IC's gebeurt voor het eerst als ze zich nog op de plakken bevinden. Hiervoor maakt men gebruik van automatische testapparatuur.

We gaan nu na welke beperkingen er zijn ten aanzien van het mogelijke aantal digitale bouwstenen op een IC. Allereerst is het zo dat de opbrengst scherp daalt naarmate de chip groter wordt. In het algemeen streeft men naar een totale opbrengst die niet lager is dan 10%. Hiermee ligt dan het maximaal te vervaardigen IC-oppervlak vast. Binnen dit oppervlak kunnen dan meer digitale bouwstenen worden ge-

plaatst naarmate het oppervlak van die bouwstenen kleiner wordt.

Een tweede belangrijk aspect is de hoeveelheid warmte die een in werking zijnde bouwsteen ontwikkelt. De ontwikkelde warmte van alle bouwstenen samen moet worden afgevoerd via de IC-behuizing. Aan het vermogen tot warmte-afvoer van een behuizing is een grens zodat de totaal toelaatbare warmteproductie een tweede beperkende factor kan zijn voor het mogelijke aantal digitale bouwstenen per IC.

In de loop der jaren heeft men dit aantal steeds kunnen opvoeren. Dit werd enerzijds mogelijk door het gebruik van meer verfijnde apparatuur waardoor de afmetingen van de digitale bouwstenen konden worden verkleind, anderzijds werden ook voortdurend nieuwe inwendige structuren voor de bouwstenen zelf bedacht waardoor weer de afmetingen, maar ook de warmte-ontwikkeling verminderden. Een empirische regel die voor de laatste tien jaren geldt is: iedere twee jaar verdubbelt de mogelijke hoeveelheid bouwstenen per IC. Deze trend zal voor de nabije toekomst nog wel zo blijven omdat de grenzen van het haalbare nog niet bereikt zijn. Het gevolg hiervan is dat we IC's met een toenemend aantal componenten kunnen verwachten. Een misschien verrassen-

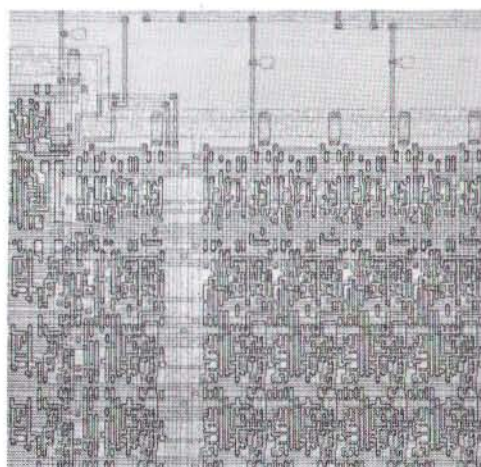
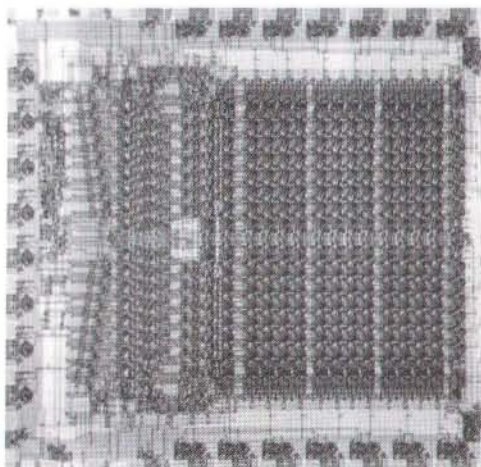
de bijkomstigheid van de toenemende miniaturisatie is dat de digitale bouwstenen ook sneller worden waardoor zo'n bouwsteen meer bewerkingen per seconde kan doen.

Op het ogenblik zijn IC's met enige duizenden bouwstenen realiseerbaar, hetgeen wel LSI (Large Scale Integration) wordt genoemd. Dit in tegenstelling tot het recente verleden waar slechts MSI (Medium Scale Integration) of zelfs SSI (Small Scale Integration) mogelijk was. In de nabije toekomst zullen we het tijdperk van de VLSI (Very Large Scale Integration) binnentreden, waarbij meer dan 10 000 bouwstenen per IC kunnen worden gemaakt.

Met de betrouwbaarheid van in bedrijf zijnde IC's is het merkwaardig gesteld: gedurende de eerste circa 100 bedrijfsuren is kans op uitval redelijk groot, omdat dan de IC's sneuvelen die fouten hebben welke bijna fataal zijn. Echter na deze periode volgt een gemiddeld lange periode waarin de kans op uitval klein is. In de praktijk is gebleken dat gedurende deze periode met een uitval per jaar van slechts een op enkele honderden IC's gerekend hoeft te worden. In feite zouden produkten waarin IC's voorkomen vóór de verkoop eerst een aantal uren in bedrijf moeten worden genomen (het zogenaamde 'inbranden'). Dit gebeurt, zeker bij toonbankartikelen, nog lang niet altijd.

Onder: Een zogenaamde DPAN schakeling (Dual Product Accumulator Numerical). De foto hieronder toont de totale chip, de andere foto's zijn steeds verdere vergrotingen van dezelfde chip. De functie van de schakeling is het berekenen van de som van een aan-

tal produkten. Toepassingen zijn ondermeer filters voor audio-apparaten. De schakeling is gerealiseerd gebruik makend van een aantal optelschakelingen. De breedte van de sporen is 6 μm . De totale chipoppervlakte bedraagt 21 mm². De chip bevat circa



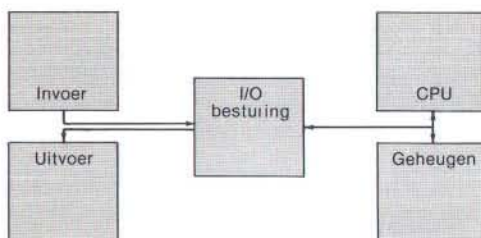
Opbouw van een computer

De toegenomen mogelijkheden van integratie en miniaturisatie van elektronische schakelingen hebben op brede schaal toepassing gevonden op computergebied. Bij deze systemen worden digitale schakelingen van grote complexiteit toegepast, zodat het beschikbaar worden van componenten die een groot aantal functies kunnen uitvoeren tot een aanzienlijke vereenvoudiging van het ontwerp- en assemblage-traject heeft geleid. De microprocessor is een van deze componenten. In functioneel opzicht komt hij volkomen overeen met de CPU (Central Processing Unit = Centrale Verwerkings Eenheid) van een klassieke rekenmachine. Zijn specifieke eigenschap is dat hij opgebouwd is uit één of een klein aantal IC's. Een en ander houdt in dat op gebieden waar rekenmachines toegepast worden ook microprocessors kunnen worden gebruikt.

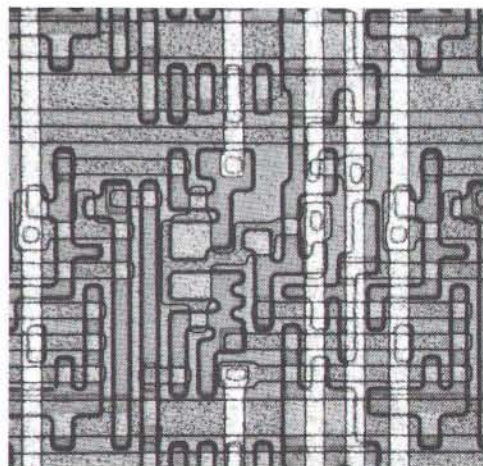
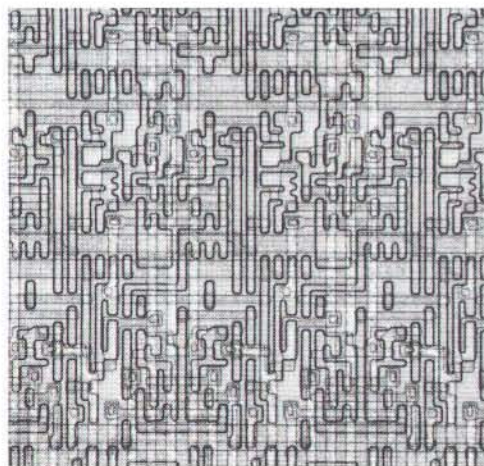
Om het gedrag van de microprocessor te verduidelijken zullen de eigenschappen van (de hardware van) een rekenmachine kort worden toegelicht. De te verwerken gegevens worden via een invoerapparaat aan de rekenmachine toegevoerd. Zulke apparaten kunnen uiterst complex zijn, bijvoorbeeld een optisch leesapparaat, tot zeer simpel als een drukknop of

een schakelaar. De resultaten of boodschappen worden via uitvoerapparaten (bel, afdrukapparaat, lamp, TV scherm) aan de gebruiker meegedeeld.

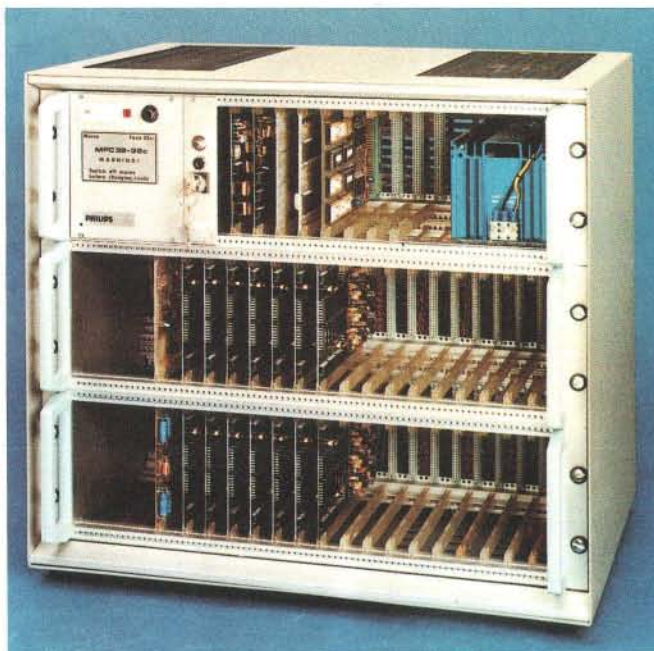
De informatiestroom van en naar de beide soorten apparaten wordt bestuurd door een I/O (Input/Output = Invoer/Uitvoer) besturingsmodule. Deze zorgt ervoor (eventueel in samenwerking met de CPU) dat de gewenste informatie uit het geheugen wordt gelezen dan wel er in wordt geschreven. De CPU, het geheugen en de I/O besturing zijn in het merendeel van de gevallen voor de verwerking van binaire informatie-eenheden (bits) geconstrueerd (Fig. 4). Het aantal bits dat tegelijkertijd kan worden verwerkt of opgeslagen noemt men de *datapadbreedte*. Veelal is deze 1, 4, 8 of 16 bits.



11 000 transistoren. De behuizing van de schakeling heeft 21 aansluitpinnen.

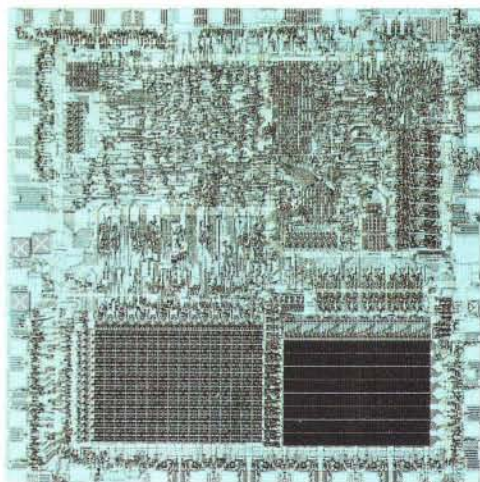
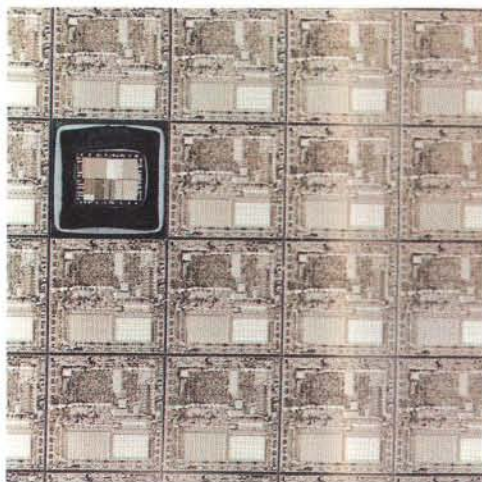


Boven: Fig. 4. Een schematische voorstelling van de opbouw van een computer. De Centrale Verwerkings Eenheid is eigenlijk het hart van de computer. De I/O besturing zorgt voor de invoer van de gegevens en de uitvoer van de resultaten.



Links: Microcomputers bieden de gebruikers van intercomsystemen een aantal nieuwe mogelijkheden. Voorbeelden zijn: mededelingen tegelijk doorgeven aan een groep gekozen stations; doorschakeling naar andere nummers wanneer het gekozen station bezet is; waarschuwing wanneer een station weer vrijkomt en dergelijke. Het hier afgebeelde apparaat is een stuureenheid voor een intercomsysteem van maximaal 1600 aansluitingen. In het bovenste rek bevindt zich de centrale besturing waarin LSI's zoals een microprocessor, RAM en ROM geheugens zijn toegepast.

Rechts: Een dynamisch 16K bit RAM geheugen. Deze geheugens worden dynamisch genoemd omdat de geheugen-inhouds steeds ververs moeten worden. Bij deze geheugens kan de dissipatie klein en dus de pakkingsdichtheid groot zijn.



Linksboven: Op deze foto zijn een aantal identieke microprocessors op een schijf silicium te zien, in het stadium voordat de schijf in afzonderlijke chips wordt gebroken.

Boven: Een single-chip microcomputer, type 8048 (Signetics). Behalve een 8 bits CPU bevat deze microcomputer o.m. 1K bytes masker programmeerbaar en extern uitbreidbaar ROM, 64 bytes RAM en 24 I/O lijnen op de chip. De cyclustijd van de chip is 2,5 μ sec.



Om informatie uit het geheugen te kunnen lezen dan wel in het geheugen te kunnen schrijven moet een processor eerst de gewenste geheugenplaats selecteren. Elke geheugenplaats heeft een 'adres' en de selectie van een geheugenplaats geschiedt door het betreffende adres aan het geheugen aan te bieden. Het totaal aantal geheugenplaatsen dat direct op deze manier toegankelijk is, heet het *adresbereik* van de processor. Na de selectie wordt de echte lees- of schrijffactie uitgevoerd.

Om een taak uit te voeren maakt de CPU gebruik van een programma. Dit is een serie van elementaire - dat wil zeggen door de CPU herkenbare en uitvoerbare - instructies, de zogenaamde machine-instructies (zie Intermezzo). Deze serie instructies is opgeslagen in het geheugen. Ook de gegevens waarop de instructies moeten worden uitgevoerd, dus die welke door het invoerapparaat in de machine zijn gebracht, zijn opgeslagen in het geheugen. De voortgang van het programma wordt door de processor bijgehouden en op het gewenste moment worden zowel de instructies als de te bewerken gegevens door de processor uit het geheugen gehaald waarna de instructie wordt uitgevoerd. De teller die de voortgang bijhoudt

wordt met 1 verhoogd en vervolgens wordt de volgende instructie gehaald en uitgevoerd. Een dergelijke opzet wordt een 'Von Neumann-machine' genoemd. Het merendeel van de rekenmachines en van de microprocessors is op dit principe gebaseerd.

Om het werken met het geheugen wat gemakkelijker te maken is de processor uitgerust met een aantal registers die beschouwd kunnen worden als rechtstreeks toegankelijke, in de processor gelokaliseerde, geheugenplaatsen. In deze registers worden tussenresultaten, veel gebruikte gegevens en dergelijke opgeslagen.

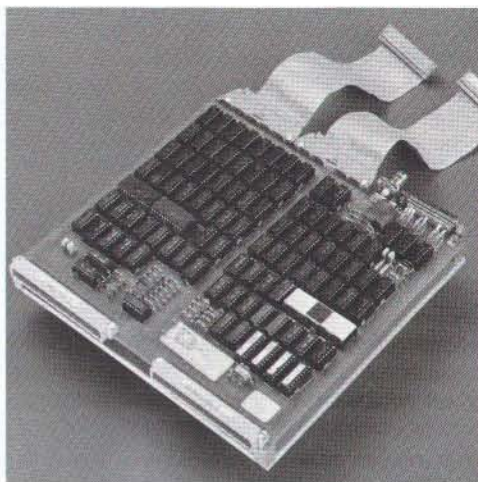
De machine-instructies zijn te primitief om daarin handig gebruikersproblemen te kunnen beschrijven. Gebruikers hebben behoefte aan talen die zodanige operaties kennen dat hun problemen snel, eenvoudig en correct in die taal kunnen worden geformuleerd. Het te beperkte gebruik van geschikte hogere talen en de neiging om computersystemen in te zetten bij de oplossing van complexe vraagstukken is bij conventionele rekenmachines vaak oorzaak van grote problemen op software(programmatuur)gebied. Het is niet denkbeeldig dat het gebruik van microprocessors tot vergelijkbare problemen zal leiden.

De microcomputer

Zoals in het voorgaande al is aangeduid is de microprocessor met name het gevolg van het samengaan van twee ontwikkelingen: integratie van elektronische bouwstenen en ontwikkelingen bij rekenmachines. De ontwikkeling van de microprocessor werd voornamelijk bepaald door de mogelijkheid om op één chip een klassieke Von Neumann-machine te maken. De grootte van de processor kan via de datapadbreedte gevarieerd worden zonder het specifieke karakter van de processor geweld aan te doen.

Het lag nu voor de hand om de datapadbreedte te vergroten met behulp van de toenomen mogelijkheden van de IC-technologie. Op deze manier ontstonden 4 bits, 8 bits en 16 bits processoren. Opgemerkt kan hier worden dat een datapadbreedte van 16 bits dezelfde is als die van veel minicomputers, zodat dit soort microprocessoren kan worden gebruikt voor het compacter construeren van een minicomputer. Ook in andere karakteristieken als instructieset en adresbereik wijkt de 16 bits microprocessor nauwelijks af van de CPU in een klassieke minicomputer.

Tot nu toe is steeds de term 'microprocessor' gebruikt als analogon van de CPU. Echter door voortgaande integratie is niet slechts een groter datapad van de processor mogelijk geworden maar is bovendien de deur geopend naar het combineren met meer modules op een



Boven: Een microcomputerkaart. Op de printkaart bevinden zich een 8X300 microprocessor (rechts in het midden op de kaart), geheugens en faciliteiten voor in- en uitvoer. De 8X300 is een snelle (bipolaire) microprocessor. Ze kan één optelling in 100 ns uitvoeren (1 ns = 10^{-9} seconden).

Rechts: Deze minicomputer is nog gerealiseerd met behulp van MSI bouwblokken (MSI = Medium Scale Integration). Binnen een paar jaar zal deze computer door de LSI of zelfs VLSI op een veel kleiner oppervlak (kleinere behuizing) gerealiseerd kunnen worden.

INTERMEZZO

De begrippen 'machine-instructie' en 'microprogramma'

Stel dat een computer het volgende probleem moet oplossen:

Bepaal de som A van de getallen B en C:
 $A = B + C$.

Dan zou het programma voor de computer er als volgt uit kunnen zien:

- Haal getal B uit het geheugen,
- Haal getal C uit het geheugen,
- Tel op,
- Berg het resultaat op in het geheugen.

Ieder van deze regels stelt nu een *machine-instructie* voor. De verzameling van alle mogelijk-

ke machine-instructies die een processor uit kan voeren heet *instructieset*. Het aantal verschillende instructies in een instructieset hangt af van het type computer. Dit aantal verschillende instructies kan meer dan 100 zijn, maar er bestaan ook speciale (micro)processors met een instructieset van slechts 8 verschillende instructies.

Ten behoeve van de uitvoering van een machine-instructie kan de processor opnieuw van eenzelfde mechanisme gebruik maken, waarbij iedere machine-instructie wordt uitgevoerd als een serie nog primitievere acties, hetzgn. 'microprogramma'. Als bijv. de volgende

chip. Huidige microprocessors die op een chip gerealiseerd zijn hebben reeds een aantal geheugenregisters op de chip (64-256). Daarnaast is er de mogelijkheid om besturingsactiviteiten ten behoeve van invoer en uitvoer op de chip onder te brengen. De module die naast de processor ook geheugen en besturingsfuncties ten behoeve van invoer en uitvoer heeft wordt in het Engels een 'single chip microcomputer' genoemd. Op dit moment zijn microcomputers met een datapad van 16 bits en en geheugen van 2K bytes ROM ($K = 2^{10} = 1024$; 1 byte = 8 bits) en 128 bytes RAM op de chip beschikbaar. Verwacht wordt dat rond 1985 een 16 bits processor tesamen met 64K bytes direct adresseerbaar geheugen op een chip verkrijgbaar zal zijn.

Uit het voorgaande is duidelijk dat naast de processor ook het geheugen een belangrijke module is. Ook hieraan is de integratie niet ongemerkt voorbijgegaan. De op dit ogenblik verkrijgbare geheugen IC's bevatten 4K tot 64K bits. De 256K bits geheugen IC's staan voor de deur en verwacht wordt dat in het midden van de tachtiger jaren de geheugenchip met een miljoen bits beschikbaar zal zijn.

Vergelijkbare ontwikkelingen zijn te signaleren bij massageheugens. Massageheugens zijn modules waar voor langere tijd op een goedkope wijze informatie kan worden opgeslagen. Omdat deze informatie veelal minder frequent gebruikt wordt dan die opgeslagen in het werkgeheugen hoeft deze minder snel beschikbaar te zijn. Voorbeelden van klassieke



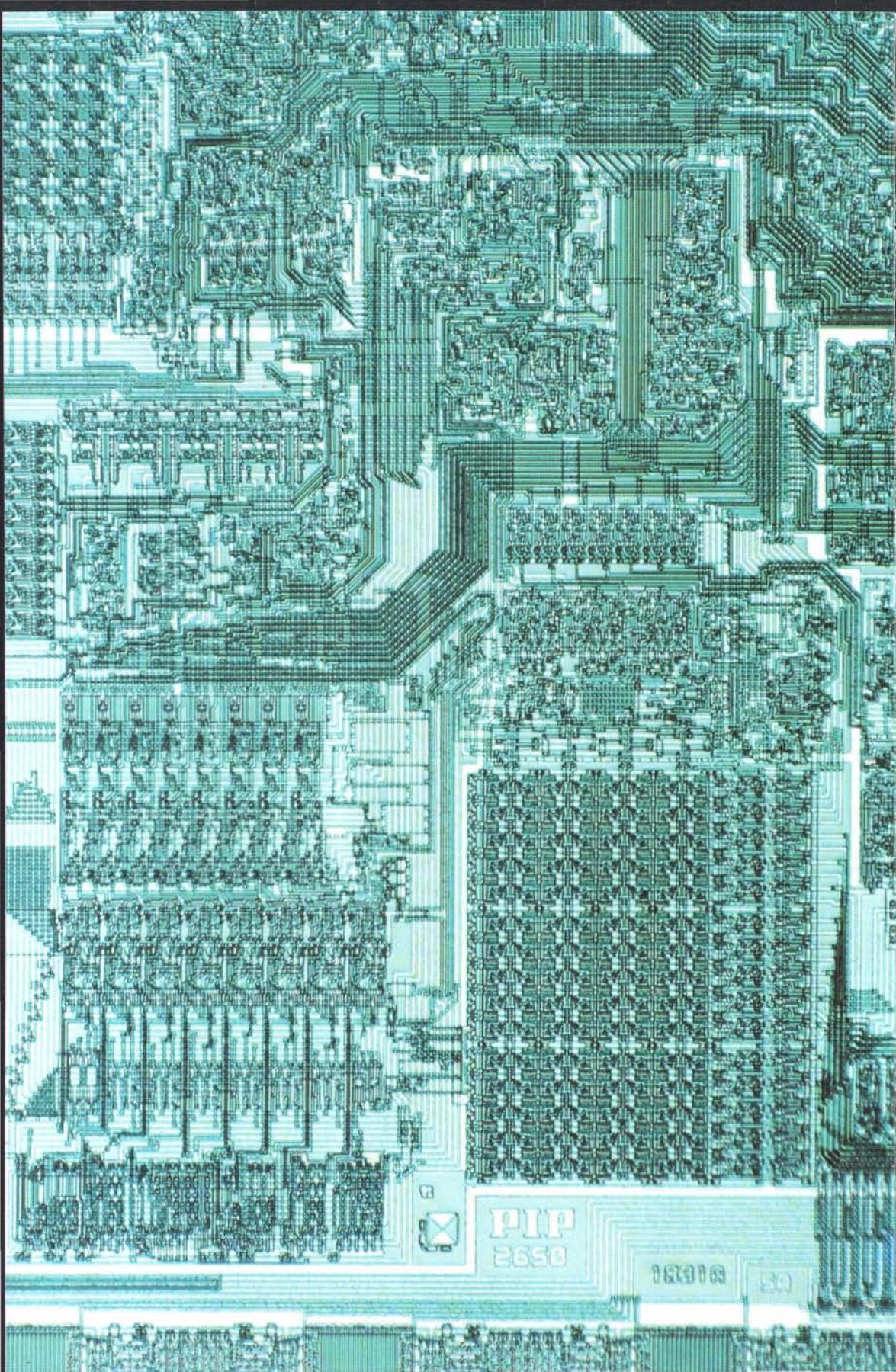
machine-instructie behoort te worden uitgevoerd:

- Haal getal B uit het geheugen,

dan kan dit gebeuren door het uitvoeren van het volgende microprogramma:

- Detecteer operatie 'Haal uit het geheugen',
- Zend het adres van de plaats van getal B naar het geheugen,
- Lees de inhoud van dit adres (dus getal B), zoals het beschikbaar is aan de uitgang van het geheugen,
- Breng deze inhoud naar de processor.

Iedere machine-instructie correspondeert zo met een aantal 'micro-instructies'. De aard en volgorde van de micro-instructies in een microprogramma ligt vast in de (micro)processor hardware, hetzij in de vorm van bedrading tussen logische poorten, hetzij in de vorm van bits in een afzonderlijk ROM, het zgn. 'microprogramma-geheugen' ('control store'). Is de laatstgenoemde constructie toegepast dan kan de fabrikant van de microprocessor, op verzoek van een klant, nog de werking van sommige machine-instructies wijzigen door de wijziging van de inhoud van het programma-geheugen.



PIP
2650

18318

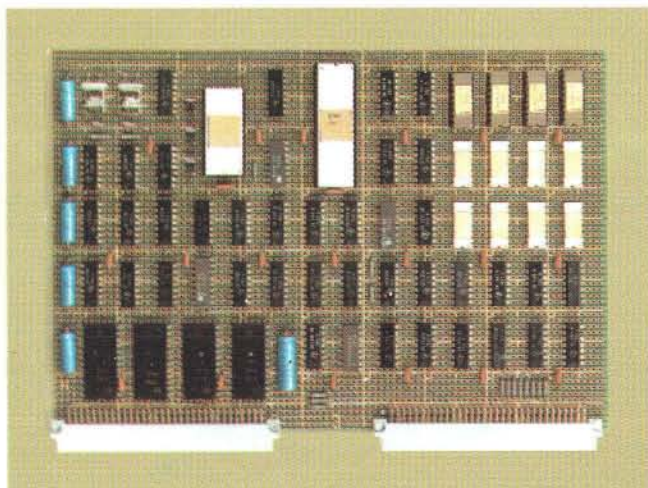
50

massagegeheugens zijn: magnetische banden, magnetische schijven en magnetische trommelgeheugens. Bovendien worden voor dit doel floppy-disks en cassettes gebruikt. Uit de ontwikkeling van de halfgeleiders zijn de CCD's (Charge Coupled Devices) en magnetische bubble geheugens ontstaan. Deze laatste hebben het voordeel van de magnetische geheugens, namelijk dat bij uitvallen van voedingsspanningen de informatie in het geheugen niet vernietigd wordt. Op dit moment zijn bubble chips van 1 M bits ($M = 2^{20} = 1\,048\,576$) en CCD chips van $\frac{1}{2}$ tot 1 M bits beschikbaar. Voor beide soorten geheugens zijn echter de toekomstige toepassingsmogelijkheden nog onduidelijk mede in het licht van de snelle ontwikkeling van de gewone (primaire) geheugenchips. Een andere veelbelovende vorm van massagegeugen is de digitale optische recorder. Op een, op een grammofoonplaat lijkende, schijf kan digitale informatie van ruim 10 miljard bits worden opgeslagen.

Tegenover de vergroting van functionele inhoud van LSI-circuits staat een constante prijsreductie van halfgeleiderprodukten. Halfgeleiderprodukten hebben een 70-80% 'leercurve'. Dit betekent dat de prijzen afnemen tot 70% tot 80% van de oorspronkelijke prijs bij verdubbeling van de cumulatieve productie. Met betrekking tot de absolute hoogte van prijzen zij vermeld dat prijzen van enkele tientallen guldens zowel voor 8 bits microprocessors als voor 16K bits RAM geheugens regel zijn.

Links: Een Signetics 2650 microprocessor. Deze 8 bit microprocessor heeft een instructieset geënt op die welke in minicomputers gebruikelijk is. De afbeelding geeft een goede indruk van de complexiteit van huidige LSI-schakelingen. Zowel de brede bundels 'bedrading' op de chip als de aansluitvlakjes aan de randen zijn duidelijk te herkennen.

Rechts: Een microcomputerkaart waarop een Signetics 2650 microprocessor voorkomt (midden boven). Rondom de microprocessor zijn o.m. geheugens gebouwd.



In het algemeen is het ontwerpen een uiterst kostbare bezigheid. Dit geldt zowel voor het ontwerpen van de microprocessor als voor de programma's daarvoor. Wat de microprocessor goedkoop maakt zijn stellig niet de ontwerpkosten, integendeel, hiermee zijn vaak vele manjaren gemoeid. De lage prijs ervan is te danken aan het feit dat een uitgevoerd ontwerp goedkoop kan worden gereproduceerd; dit gebeurt dan ook in zeer grote aantallen. Anders ligt het met het programma. Ook hierbij zijn de ontwerpkosten hoog en kost de reproductie van een programma (vrijwel) niets. Het verschil met de microprocessor zit hem echter daarin dat in het merendeel van de gevallen deze reproduceerbaarheid van programma's nauwelijks gewenst is. Dat houdt in dat de ontwerpkosten (in dit geval software-kosten) bepalend zijn voor de totale kosten.

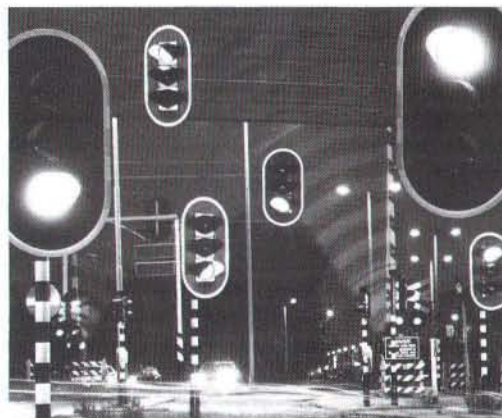
Wanneer een microprocessor toegepast wordt in een functie die vele malen voorkomt dan kan de vervaardiging van een speciale component overwogen worden. Deze neemt dan de plaats in van een algemeen toepasbare microprocessor. Immers de ontwerpkosten van een dergelijke component kunnen, hoewel ze hoog zijn, op een groot aantal exemplaren worden afgeschreven. Dit zal meestal resulteren in een kleinere, snellere en mogelijk ook meer betrouwbare oplossing. De te maken keuze tussen een speciale component, een 'customized design', en een algemene micro-

processor hangt ondermeer af van de seriegrootte, de complexiteit en de benodigde ontwerptijd van het circuit. Een andere niet te veronachtzamen factor in dit geheel is de kwaliteit van het ontwerpgereedschap. Ook bij het ontwerpen van een digitaal circuit moet gebruik gemaakt worden van gereedschap als simulatoren, verifiers en testers. De geschiktheid van dit soort gereedschap voor ontwerpers van digitale schakelingen bepaalt in hoge mate de kosten van dat ontwerp. Het is zeer wel denkbaar dat verhoging van de kwaliteit van dit soort ontwerpgereedschap het toepassen van een 'customized design' sterk zal doen toenemen.

De programmeerbaarheid van computers in het algemeen, en van microcomputers in het bijzonder, is al eerder aan de orde gekomen. Het is nu een geaccepteerd feit dat programmeren een uiterst moeilijke activiteit is. Door de sterke verbreiding van de microprocessor zal het aantal beoefenaren van het programmeren snel toenemen. In het verleden is bij conventionele rekenmachines gebleken dat problemen rond de software gigantisch kunnen zijn. Wanneer in grote programma's fouten optreden zijn deze nauwelijks te achterhalen, wijzigingen kunnen slechts zeer moeilijk worden aangebracht omdat de consequenties ervan onoverzichtelijk zijn en correcties van fouten geven veelal aanleiding tot de introductie van nieuwe fouten. Deze en soortgelijke problemen worden door de term 'software crisis' gekarakteriseerd.

Om te voorkomen dat de software crisis zoals die bij rekenmachines ontstond zich doorzet naar microprocessor-toepassingen zijn een aantal mogelijkheden aanwezig. Op de eerste plaats dienen hogere talen op microprocessoren beschikbaar te zijn. Deze talen dienen zodanig te zijn dat het schrijven van correcte programma's door de gebruiker aannemelijk wordt. De noodzaak voor hogere talen is voor microprocessors nog klemmender dan voor traditionele computers. Het programmeren van microprocessors zal immers veelal geschieden door ontwerpers, die hiervoor niet speciaal zijn opgeleid.

Op de tweede plaats dient de kwaliteit en de opleiding van ontwerpers, (programmeurs en logische ontwerpers), zodanig te zijn dat gestructureerd en mogelijk foutloos ontwerpen tot de beschikbare disciplines behoort.



Toepassingen van microcomputers

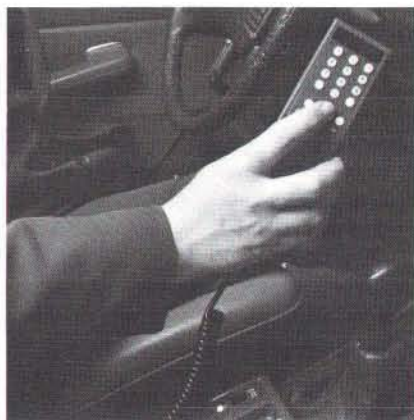
Microcomputers kunnen op twee manieren gebruikt worden, namelijk ter vervanging van bestaande realisaties en als nieuwe toepassing. Computers zijn in het verleden ingezet op drie hoofdgebieden:

- Ten behoeve van berekeningen. Hieronder vallen alle toepassingen waarin complexe, uitgebreide berekeningen dienen te worden gemaakt (weervoorspellingsberekeningen, berekenen van sterktes in constructies, etc.).
- Ten behoeve van administratieve taken. Dit zijn veelal toepassingen waarin grote gegevensbestanden moeten worden geraadpleegd, c.q. gewijzigd voordat acties kunnen worden uitgevoerd (voorraadbeheer, orderverwerking, etc.).



Links: Ongeveer 50 jaar geleden kwam het eerste telexapparaat van Siemens uit. Hiernaast een moderne telex waarin micro-elektronika verwerkt is. Hierdoor is het apparaat sneller, makkelijker te bedienen en compacter geworden.

Foto's onder: Enkele toepassingen van micro-elektronika: het regelen van verkeer, inlichtingen van de PTT en een mobilfoon in de auto.



— Ten behoeve van industriële procesbesturing. In deze gevallen speelt een computer de rol van een 'operator' die kleppen bedient, meters afleest, alarmsignalen opwekt (besturing van een raffinaderij, een kerncentrale, een telefooncentrale).

In elk van deze gevallen kan de microprocessor de taken geheel of gedeeltelijk van de huidige computer overnemen. Zulke 'gewone' computers zijn wat de prijs betreft vaak duurder dan microcomputers, maar kunnen bewerkingen wel sneller uitvoeren. In een aantal gevallen is deze grote snelheid niet werkelijk nodig zodat de microcomputer daar een goedkoper alternatief biedt.

Door de zeer lage prijzen van microprocessors komen nu ook toepassingen in aanmer-

king die betrekkelijk kleinschalig zijn en daarom in het verleden als toepassingen van computers ongeschikt waren. Te denken valt in dit verband bijvoorbeeld aan de besturing van liften of van verkeerslichten.

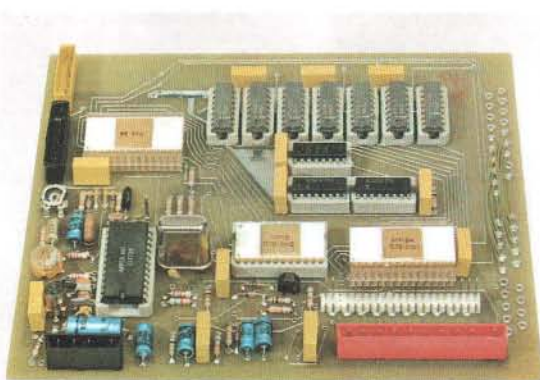
De microcomputer kan zoals reeds gezegd ook voor nieuwe toepassingen worden gebruikt. Vele hiervan liggen in het vlak van de consumentengoederen. Voorbeelden hiervan zijn: de naaimachine met vergroot bedieningsgemak en groter aantal steken; het fototoestel met elektronische regeling van sluitertijd; de wasmachine met elektronische regeling van het wasprogramma; de elektronische schaakmachine; regeling van het verbrandingsproces in de automotor; de 'home computer', een relatief goedkoop computersysteem voor het ge-

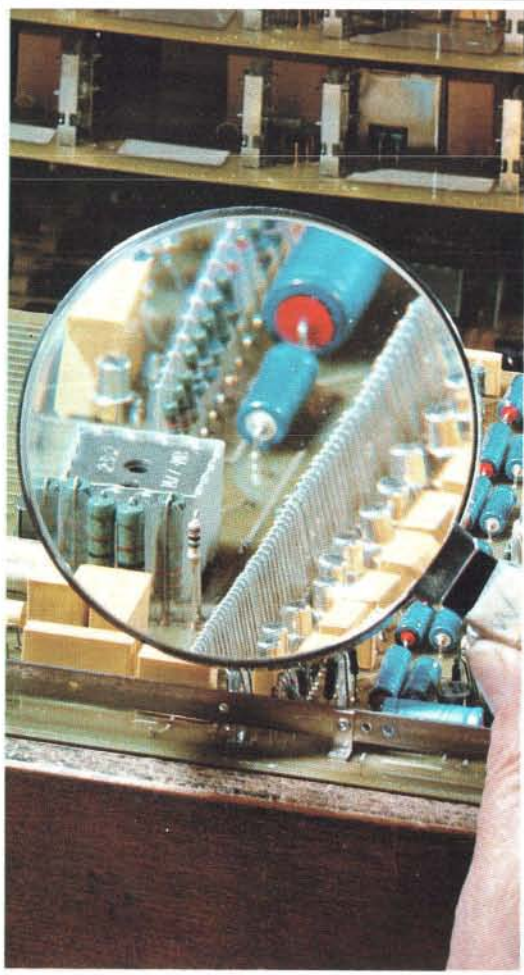
zin of de kleine zelfstandige.

Een aantrekkelijk aspect voor de fabrikanten is de flexibiliteit van de microcomputers. Blijkt een wijziging nodig in het gedrag van een produkt, dan is dit vaak mogelijk door alleen maar het programma binnen de microcomputer te wijzigen, met behoud van de produkt-configuratie zelf. Zo kan de besturing van veel verschillende TV-spelen worden gerealiseerd met eenzelfde microcomputer. De eigenschap van flexibiliteit houdt in dat fouten tijdens het ontwerp van een produkt minder catastrofaal zijn. Ook kan als gevolg van deze flexibiliteit een produkt vaak eerder op de markt worden gebracht.

Verwacht mag worden dat de microcomputer op zeer grote schaal zal worden toegepast. Dit wordt nog versterkt door het feit dat voor sommige produkten het toepassen van meer dan één microcomputer voordelen biedt.

Het ontwerpen van produkten waarin een microcomputer voorkomt vereist een verandering van ontwerpdiscipline. Voor het schrijven van de programma's van de microcomputer is kennis nodig op het gebied van software-ontwikkeling. Ook de hardware is anders van karakter dan de tot dusver gebruikte. Zowel ten behoeve van software- als van hardware-ontwikkeling zijn speciale, op computers gebaseerde hulpmiddelen nodig. Deze hebben alle een vrij ingewikkeld gedrag, vergeleken met 'gewone' elektronische meetinstrumenten. Dit heeft als consequentie dat andere eisen moeten worden gesteld aan de opleiding en de ervaring van de ontwerpers.





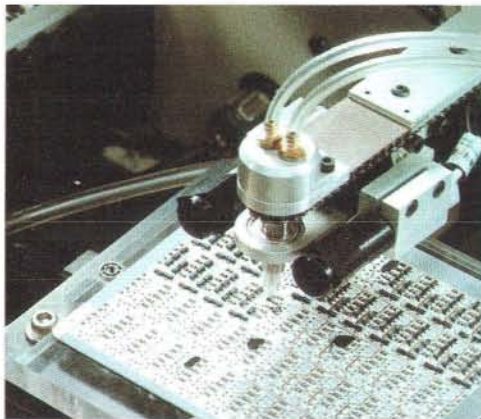
Boven: De elektromechanische kiezers (foto links-boven) die in de vijftiger en zestiger jaren het belangrijkste schakelement in telefoon centrales waren zijn langzamerhand vervangen door compacte elektronische schakelingen. Op de foto hierboven een detail van de elektronische Philips PRX centrale.

Links: Het in bijna ieder huis aanwezige televisiescherm kan voor meer doeleinden worden gebruikt dan alleen het weergeven van televisieprogramma's. Een enkele kaart (foto hiernaast) bevat de schakelingen om een televisietoestel geschikt te maken voor de ontvangst van 'teletext', een verzameling pagina's met actuele informatie die tegelijk met het programma worden uitgezonden. De decoder bestaat uit een RAM geheugen van 1000 woorden van 7 bit (voor de opslag van een pagina) en een ROM waarin alle verschillende karakters, letters, cijfers, figuurelementen (foto geheel links) zijn opgeslagen.

Internationale aspecten

Het gebruik van micro-elektronika in het algemeen is een internationale activiteit bij uitstek, omdat het gebruik van microprocessors niet of nauwelijks aan geografische grenzen of aan taalgebieden gebonden is. Logische ontwerpers over de gehele wereld hanteren veelal dezelfde ontwerpmethoden. Hoewel de belangrijkste microprocessorfabrikanten in de USA en in Japan te vinden zijn, zijn er door de

Onder: Het automatisch plaatsen van componenten op het substraat van een hybride-IC. Er bestaan ook vergelijkbare apparaten die het plaatsen van schakelingen op een plaat met gedrukte bedrading automatisch verzorgen. Daardoor is aanzienlijke besparing op arbeidskosten bereikt.



kleine afmetingen nauwelijks kosten verbonden aan het vervoer waardoor de prijs vrijwel onafhankelijk is van de geografische afstand tussen producent en afnemer.

Voor de vervaardiging van IC's is zeer dure apparatuur nodig. Grondstoffen vormen echter geen probleem. Men heeft voornamelijk silicium nodig dat overal volop beschikbaar is (silicium wordt uit zand gewonnen!!). Verder is er door de geringe kosten die met de aanschaf van microprocessors gepaard gaan, nauwelijks sprake van een drempel om tot gebruik van dit soort componenten over te gaan. Bovendien zijn er nauwelijks energiekosten om de microprocessor in bedrijf te houden.

Al deze aspecten zijn er aanleiding toe dat ontwerpers over de gehele wereld microprocessors kunnen gebruiken. Wellicht ligt het met de produktie iets anders. De vervaardiging vindt plaats met kostbare apparatuur. Bovendien dient een groot aantal handelingen met uiterste nauwgezetheid uitgevoerd te worden. Momenteel ligt het zwaartepunt van de activiteiten in Californië. In Japan worden echter reusachtige inspanningen verricht om de resultaten die in Amerika geboekt worden te evenaren en zelfs te overtreffen. Vele nieuwe ontwikkelingen op het IC-gebied komen nu reeds uit Japan.

Maatschappelijke aspecten

De maatschappelijke gevolgen van de groeiende fabricage en het gebruik van micro-elektronika krijgen in vele landen uitgebreide belangstelling. Overheden, politici, wetenschappelijke instituten en nieuwsmedia geven een veelheid van meningen, die soms elkaar tegenspreken en vaak tot stand komen via het gebruik van speculatieve argumenten. Vooral de gevolgen voor de arbeidsmarkt worden daarbij breed uitgemeten.

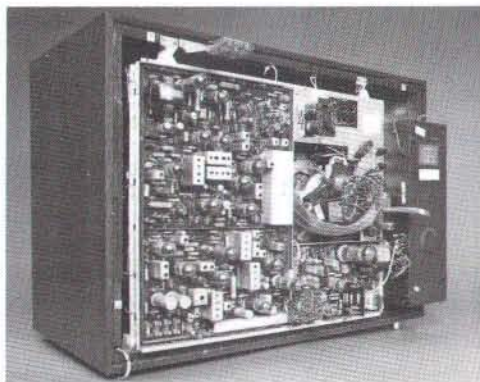
In Nederland is aan deze discussie een belangrijke bijdrage geleverd door de 'Adviesgroep Micro-elektronika'. Deze commissie werd op 4 december 1978 door de Minister van Wetenschapsbeleid geïnstalleerd. Doel van de commissie was ondermeer inzicht te verkrijgen in de consequenties van micro-elektronika voor aard en omvang van de werkgelegenheid. Op 5 november 1979 bood deze Commissie haar eindrapport aan de Minister aan. (Dit rapport kwam al in het afgelopen januarinumnummer van *Natuur en Techniek* in de rubriek *Wetenschap, Techniek en Maatschappij* aan de orde). De aanbevelingen vallen in een vijftal paragrafen uiteen.

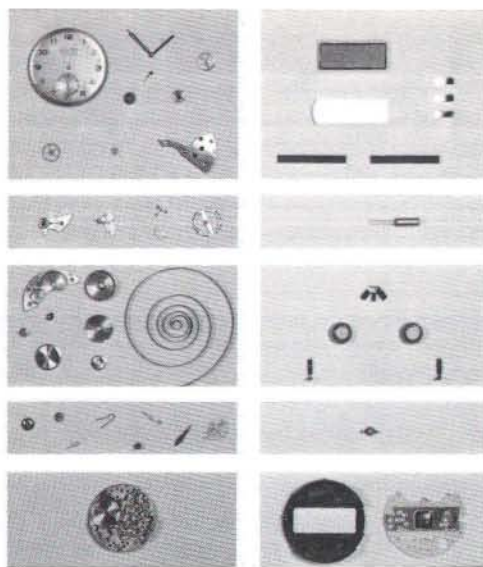
In de paragraaf "Sturing en Bewaking" wordt enerzijds aanbevolen om de activiteiten van de commissie voort te zetten. Daarnaast wordt aanbevolen een 'Technology Assessment' te laten uitvoeren door multidisciplinaire groepen die hoofdzakelijk samengesteld zullen moeten zijn uit onderzoekers van Hogescholen en universiteiten. De resultaten van dit onderzoek zullen aan de samenleving als geheel begrijpelijk en samenhangend ter kennis moeten worden gebracht.

In de paragraaf "Uitbreiding en verdieping van technische deskundigheid op het gebied van micro-elektronika" staat de aanbeveling centraal om een 'centrum van micro-elektronika' op te richten. Dit centrum dient een uitgebreide deskundigheid van de medewerkers en een geavanceerd instrumentarium te omvatten. Het centrum dient zich met name op de mogelijkheden van de micro-elektronika voor het midden- en kleinbedrijf te richten. De overheid wordt hierbij aangeraden om daadwerkelijke steun te verlenen bij onderzoek en realisatie van geavanceerde ontwerpen van micro-elektronische systemen en componenten. De commissie ziet vooral grote mogelijkheden voor Nederland op het gebied van de programmatuur, gezien de aanzienlijke toegevoegde waarde hiervan.

In de Arbeids- en werkgelegenheidsparagraaf ligt de nadruk van de aanbevelingen op een bewust innovatiebeleid voor het behoud en een mogelijkerwijze vergroting van de werkgelegenheid. Om tegemoet te komen aan de te verwachten verschuiving van het soort arbeid dat gewenst wordt, wordt een systematische en permanente aandacht voor om-, bij- en herscholingsprogramma's onontbeerlijk geacht. Verdergaande studies over problemen van verdeling en humanisering van arbeid in het licht van ontwikkelingen in de micro-elektronika worden tenslotte benadrukt.

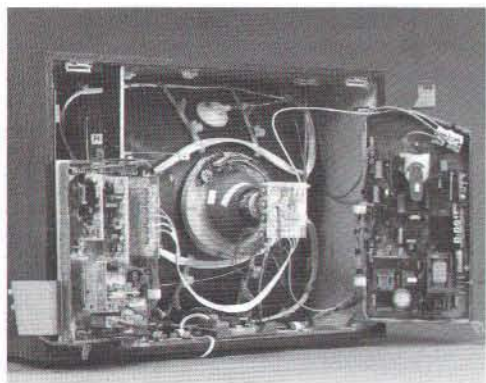
De commissie heeft, naar ons lijkt terecht, veel aandacht gegeven aan de gevolgen die het toenemend gebruik van micro-elektronika voor ons onderwijs zal hebben. Naast reeds ge-





Boven: Vervanging van mechanische door elektronische functies leidt veelal tot een drastische vermindering van het aantal onderdelen. Dit blijkt uit een vergelijking van het aantal onderdelen in een mechanisch (links) en een elektronisch horloge (rechts). Als gevolg van deze ontwikkelingen is bijv. het aantal arbeidsplaatsen in de Zwitserse horloge-industrie drastisch verminderd.

Onder: IC's hebben een omwenteling teweeggebracht in de constructie van de kleurentelevisie-ontvanger. Zo is het aantal onderdelen aanzienlijk verminderd, het gewicht afgenomen, de afregeling vereenvoudigd, stroomverbruik en warmte-ontwikkeling zijn verkleind, de betrouwbaarheid is toegenomen en de beeldkwaliteit is verbeterd. Ook hier is door de beschikbaarheid van een beperkt aantal bouwstenen, die op zich complexe functies kunnen uitvoeren de hoeveelheid arbeid nodig voor assemblage van deze apparaten zeer gereduceerd.



noemde wensen voor om-, bij- en herscholing wordt o.m. aandacht gevraagd voor de bevordering van het informatica-onderwijs, voor de vorming van deskundige docenten en voor het vertrouwd raken van leerlingen met moderne informatie-verwerkende apparatuur. Ook zeer algemene aspecten als het verleggen van accenten, van verwerving van parate kennis naar verwerving van inzichten om toegang tot een veelheid van informatie te krijgen, worden door de Commissie Rathenau voor verdere studie aanbevolen.

In de laatste paragraaf van de aanbevelingen wordt voor een viertal aspecten de aandacht gevraagd. Op de eerste plaats wordt de belangrijke rol van goede voorlichting aan het brede publiek benadrukt. Vervolgens wordt aanbevolen om de rol van de PTT in het transporteren, maar ook het verzorgen van informatie te heroverwegen (teletext, viewdata). Op de derde plaats wordt een studie aanbevolen om de ontwikkeling van arbeidssituaties in de Derde Wereld die samenhangen met de ontwikkelingen op het gebied van micro-elektronika verder na te gaan. Tenslotte wordt aandacht voor problemen rond het inbreuk maken op de privacy gevraagd, gezien de mogelijkheden die micro-elektronika daartoe biedt.

Resumerend kan gezegd worden dat het eindrapport van de Commissie weinig ontwikkelingen met enige zekerheid voorspelt. Door zijn brede opzet vormt het rapport echter een zeer belangrijke bijdrage in de discussie over de maatschappelijke gevolgen van de micro-elektronika.

Bronvermelding illustraties

Philips Technisch Tijdschrift 37, 1977: pag. 274 boven, 282 onder.

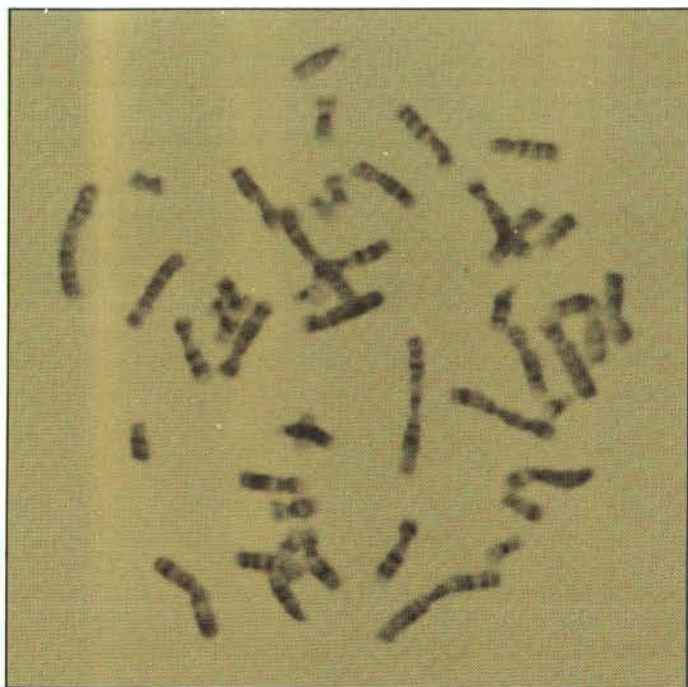
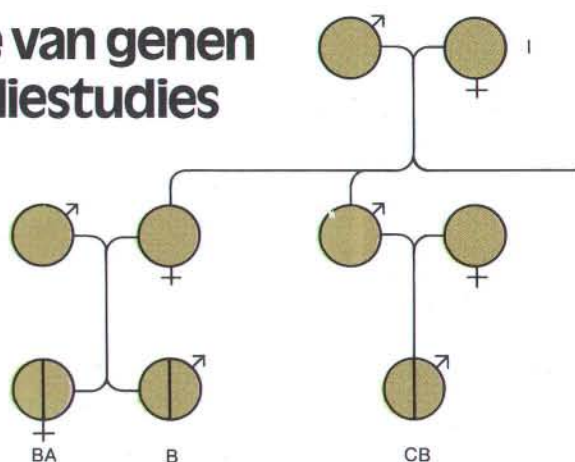
Siemens, Den Haag: pag. 280.

Pers- en Publiciteitsdienst PTT, Den Haag: pag. 281 onder.

Alle overige illustraties: NV Philips' Gloeilampenfabrieken, Eindhoven.

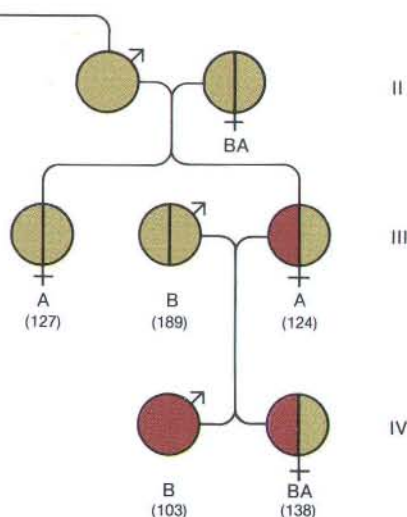
DE MENSELIJKE GENENKAART

Lokalisatie van genen
door familiestudies

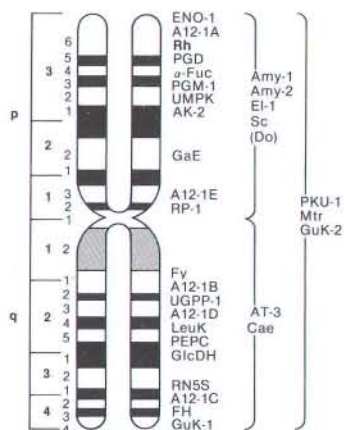


De chromosomen zijn de dragers van de erfelijke informatie. De genen, de functionele eenheden van erfelijke informatie, zijn lineair op deze chromosomen gerangschikt. Tal van methoden maken het mogelijk te achterhalen op welk chromosoom een bepaald gen ligt. In sommige gevallen is het tevens mogelijk genen te lokaliseren op bepaalde chromosoomdelen.

Tot voor kort was het alleen mogelijk via de studie van overerving van erfelijke eigenschappen in families iets over de lokalisering van genen te weten te komen. Door de ontwikkeling van de techniek van somatische celhybridisatie en specifieke chromosoomkleuringsmethoden is de laatste jaren een enorme vooruitgang geboekt.



De 46 chromosomen van een menselijke witte bloedcel gedurende de metafase van de celdeling. Door behandeling van deze chromosomen met een trypsine oplossing voordat ze met Giemsa worden gekleurd ontstaat een patroon van banden. Het banderingspatroon maakt het mogelijk elk afzonderlijk chromosomenpaar eenduidig te herkennen. Dit is een belangrijk hulpmiddel bij het toewijzen van genen aan bepaalde chromosomen. De laatste jaren heeft er een explosieve ontwikkeling

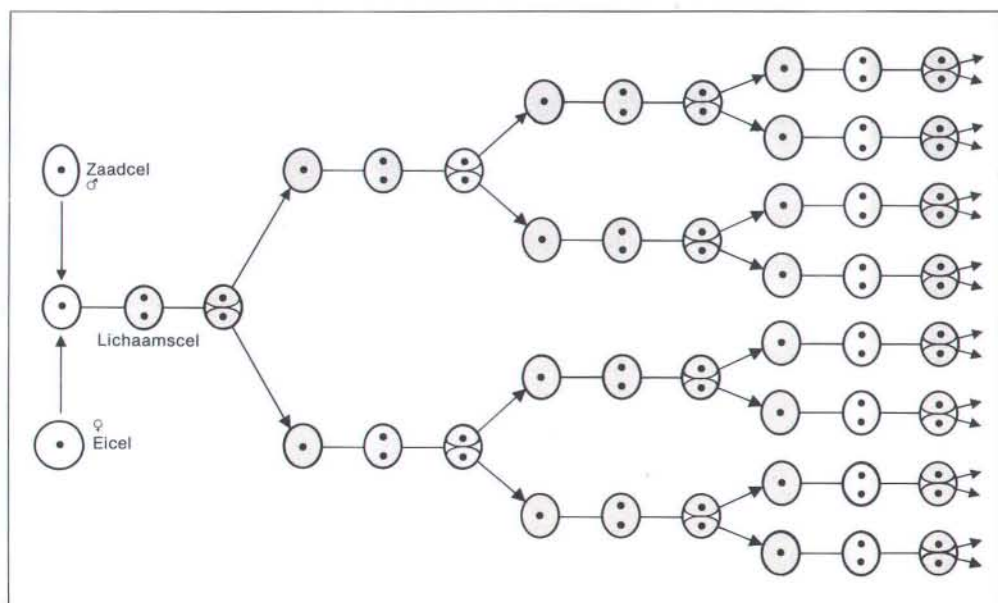


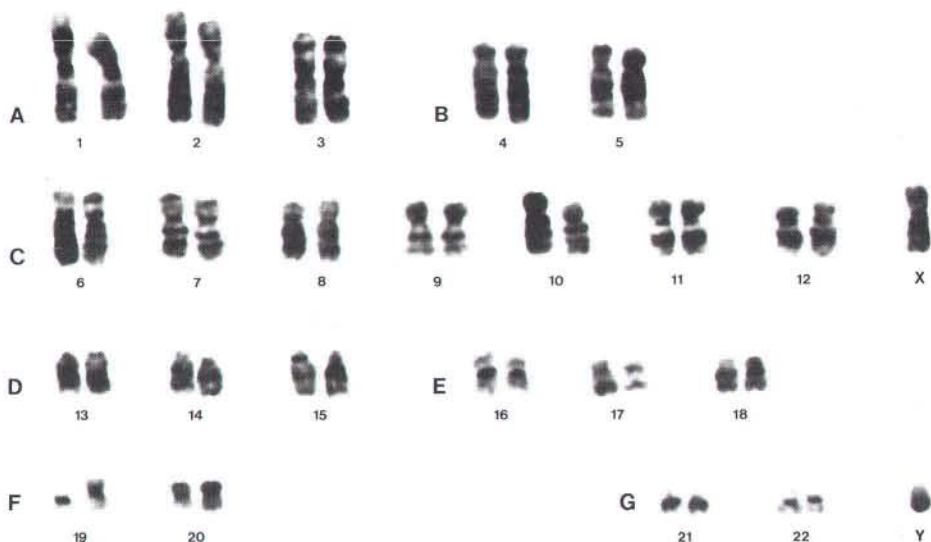
plaatsgevonden bij het lokaliseren van de genen op chromosomen. De tekening toont de huidige genenkaart van chromosoom 1 (Rh is de Rhesus bloedgroep, Fy de Duffy bloedgroep, PEPC het enzym peptidase-C, RN5S het locus voor 5S ribosomaal RNA, Amy het enzym amylase, AT-3 het eiwit antithrombine 3). Tevens is de stamboom weergegeven van een patiëntje met een zure fosfatase deficiëntie (zie pag. 301).

L. Hens
C. Susanne

Laboratorium voor Antropogenetika
Laboratorium voor Anatomie
Instituut voor Morfologie
Vrije Universiteit Brussel

Sinds de lente van 1976 is aan elk van de 24 verschillende menselijke chromosomen met zekerheid minstens één bepaald gen toegewezen. In totaal zijn meer dan 100 genen toegewezen aan het X-chromosoom en van ongeveer 150 andere genen weet men op welk van de niet geslachtsgebonden chromosomen (autosomen) ze gelegen zijn. Op dit ogenblik is voor de meeste chromosomen een meer gedetailleerde genenkaart bekend waarbij genen op specifieke chromosoomonderdelen zijn gelokaliseerd. Men weet nu bijvoorbeeld dat de genen voor kleurenblindheid en hemofilie (twee van de eerst beschreven menselijke genen) dicht bij het einde van de lange arm van het X-chromosoom zijn gelegen; dat het gen dat codeert voor de rhesusbloedgroep ligt ter hoogte van het uiteinde van de bovenste arm van chromosoom 1; dat het gen voor de ABO-bloedgroep dicht bij het einde van de lange arm van chromosoom 9 ligt. Dit alles is des te merkwaardiger wanneer men bedenkt dat vóór 1968 geen enkel gen was toegewezen aan een menselijk autosoom. Vóór 1968 was het zeer moeilijk om te bepalen op welk menselijk chromosoom een bepaald gen ligt. Nieuwe technieken zoals de celhybridisatie en de combinatie hiervan met kleuringstechnieken voor chromosomen hebben de weg geëffend voor een explosieve ontwikkeling.





De 46 chromosomen van de man, gefotografeerd op het ogenblik van de metafase in de celdeling (links). Ieder chromosoom bestaat uit twee gelijke delen (chromatiden), die op één plaats nog aan elkaar vastzitten. Op deze plaats, het centromeer, zijn op het ogenblik van de celdeling de spoeldraden vastgehecht (vergr. $\pm 750 \times$). Op de foto boven zijn deze

chromosomen uitgeknipt en in paren gerangschikt volgens grootte en bandenpatroon. Iedere groep van naar vorm gelijkende chromosomen wordt met een hoofdletter aangeduid. Ieder afzonderlijk chromosomenpaar heeft een nummer, behalve de geslachtschromosomen. Zo'n kaart noemt men het *karyotype*.

Het vorsingswerk naar de samenstelling van de menselijke genenkaart is overigens een schoolvoorbeeld van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek dat op dit ogenblik zijn eerste toepassingen vindt in de klinische praktijk.

De menselijke genen

Het leven van ieder zich geslachtelijk voortplantend wezen begint als één cel. Door celdeling en celspecialisatie ontstaat uit die ene cel een volwassen individu. De eerste cel heeft van de eicel en de zaadcel een hoeveelheid erfelijkheidsmateriaal meegekregen: van iedere cel

evenveel. Bij iedere celdeling in de vrucht zal dit erfelijk materiaal zich verdubbelen om zich daarna te verdelen over beide dochtercellen die allebei evenveel erfelijke informatie krijgen; deze erfelijke informatie is bovendien gelijk aan die van de moeder cel, waaruit beide dochtercellen zijn ontstaan. Dit gegeven houdt in dat op de geslachtscellen na, in principe elk van de miljarden cellen waaruit een levend individu bestaat precies dezelfde genetische inhoud heeft als de eerste cel die is ontstaan uit de samensmelting van een zaadcel en een eicel (zie Fig. 1).

Het erfelijk materiaal bestaat uit genen. Ieder gen bevat de informatie voor één erfelijk-

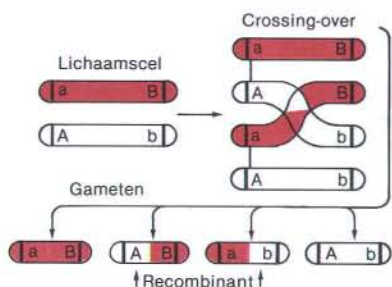
Links: Fig. 1. Als een eicel met een zaadcel versmelt ontstaat de eerste lichaamscel. Door ontelbare delingen van die ene cel ontstaan de miljarden cellen van een volwassen individu. Elke cel bevat dezelfde genetische informatie als de oorspronkelijk bij de bevruchting ontstane eerste lichaamscel. Genetische studies

kunnen dus verricht worden met alle lichaamscellen. In de praktijk gebruikt men echter voor de studie van de menselijke chromosomen meestal beenmergcellen, huidcellen, vruchtwatercellen, geslachtscellen en witte bloedcellen.

Recombinatie

Tijdens de reductiedeling, die plaatsvindt bij de vorming van geslachtscellen (gameten), kan er een uitwisseling optreden van delen van homologe chromosomen. Zo kan er een hergroepering van genen, recombinatie genoemd, plaatsvinden. Deze recombinatie geschiedt door het proces van 'crossing-over' (overkruising). Om dit te illustreren beperken we ons tot twee loci, maar het principe is natuurlijk ook van toepassing op toestanden waarbij verschillende genen betrokken zijn en waar meervoudige overkruisingen plaatsvinden. Nemen we als voorbeeld twee denkbeeldige genen A en B. De hoofdletters stellen de dominante vormen voor; de letters a en b de recessieve vormen van hetzelfde gen. Indien een ouder dubbel recessief is (de beide homologe chromosomen hebben dezelfde allelen a en b: ab/ab), dan zal overkruising geen effect hebben. In dat geval zal overkruising immers steeds resulteren in de gameten ab. Nemen we aan dat de andere ouder het genotype aB/Ab heeft. Overkruising zal hier wel resulteren in de vorming van twee nieuwe typen gameten (zie de figuur onder). Deze overkruisingen zullen dan ook duidelijk worden dank zij het fenotype van het nageslacht (zie ondermeer Fig. 5).

Het voorkomen van dit type uitwisselingen



Boven: Een schematische voorstelling van het proces van 'crossing-over' tijdens de vorming van gameten.

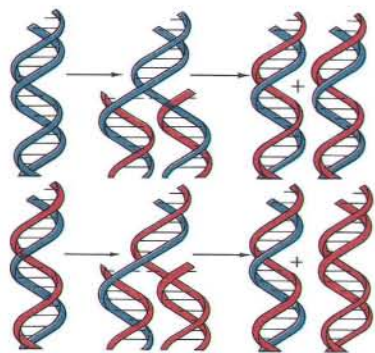
Foto's geheel boven: Twee opnamen van chromosomen uit cellen van eierstokken van Chinese hamsters (CHO-cellen). In het DNA werd BUdR ingebouwd. Na behandeling met UV-licht heeft er slechts hier en daar een uitwisseling plaatsgevon-

den tussen zusterchromatiden. Na behandeling met UV-licht en 8-methoxypsoralen (een stof die de stabiliteit van het chromatide aantast) ontstaan harlekijnchromosomen, doordat er talrijke uitwisselingen hebben plaatsgevonden.

Boven: Deze menselijke chromosomen vertonen na behandeling met mitomycine C ook uitwisselingen tussen zusterchromatiden.



kan cytologisch worden aangetoond. Hiertoe laat men de te bestuderen cellen groeien in een medium dat geen thymidine (een bouwsteen van DNA), maar wel bromodeoxyuridine (BUdR) bevat. BUdR wordt dan in het DNA ingebouwd in plaats van thymidine. Het schema onder toont dat na twee celdelingen een chromosoomheft (chromatide) volledig gesubstitueerd is met BUdR, terwijl het andere chromatide DNA bevat dat slechts voor de helft gesubstitueerd is. De twee armen kleuren nu met geschikte kleurstoffen verschillend. Met Giemsa kleurstof bijvoorbeeld zal de dubbelgesubstitueerde arm lichter kleuren dan de enkelvoudig gesubstitueerde arm. Vinden er in deze chromosomen uitwisselingen plaats tussen de chromosoomarmen, dan worden deze zichtbaar. Het verkregen beeld toont dan een afwisselend patroon van donker en licht gekleurde chromatidedelen (harlekijn-chromosomen, zie foto's). De frequentie waarmee deze uitwisselingen gebeuren kan beïnvloed worden door de cellen te kweken in de aanwezigheid van stoffen die de stabiliteit van het chroma- tide aantasten, zoals mitomycine C.



Boven: DNA vermenigvuldigt zich semi-conservatief. Elke streng van de dubbele helix dient als matrice voor de synthese van een nieuwe streng. Daardoor ontstaan twee dochter DNA-moleculen, die elk een ouderlijke streng (blauw) en een nieuwe streng (rood, BUdR ingebouwd) bezitten.

ke eigenschap. Dank zij onderzoek uit het begin van deze eeuw weten we dat deze genen zich bevinden op de chromosomen en bovendien dat ze op een lineaire manier op de chromosomen zijn gerangschikt. Chromosomen kunnen met de lichtmicroscop bestudeerd worden op het moment van de celdeling. Door deze chromosomen uit te knippen en te rangschikken ontstaat een overzichtelijk chromosomenportret of *karyotype* (zie foto op pag. 289). Ieder chromosoom komt in tweevoud voor (diploïd) en de menselijke cel bevat in totaal 23 paar chromosomen. Van deze 23 paar zijn er 22 paar niet-geslachtschromosomen (*autosomen*), die afhankelijk van de grootte en overeenkomstig hun vorm worden genummerd van 1 tot 22. Bij de vrouw bestaat het driëntwintigste paar uit twee eveneens gelijke geslachtschromosomen, de zogenaamde X-chromosomen. Een man heeft twee ongelijke geslachtschromosomen: één X-chromosoom, dat van de moeder afkomstig is, en één Y-chromosoom, dat door de vader werd meegegeven.

Het exacte aantal chromosomen bij de mens (22 paren autosomen en 1 paar geslachtschromosomen) is sinds 1956 bekend. Enkele jaren hierna sprak men af de chromosomen overeenkomstig hun vorm te rangschikken in 7 groepen aangeduid met de hoofdletters A tot G. Sinds 1969 is het mogelijk de chromosomen zodanig te kleuren dat een patroon van banden zichtbaar wordt, dat karakteristiek is voor elk chromosomenpaar. Banderings technieken laten dan ook toe elk afzonderlijk chromosomenpaar eenduidig te herkennen. Doordat de chromosomen in tweevoud voorkomen kunnen twee chromosomen van eenzelfde paar uitwisselingen van chromosoomstukken (recombinatie) ondergaan. Dit gebeurt vooral bij de vorming van de geslachtscellen (zie Intermezzo I). Het heeft weinig gevolgen voor het individu waarbij de uitwisselingen gebeuren, maar het resultaat van deze recombinatie kan tot uitdrukking komen in het nageslacht en is een belangrijk gegeven in de genenlokalisatiestudies. De relatieve afstand tussen twee genloci (locus is de plaats van een gen op een chromosoom) is namelijk gecorreleerd met de recombinatiefrequentie van deze twee genen.

Zoals boven beschreven zijn genen stukjes chromosoom die de informatie bevatten voor één erfelijke eigenschap, dat wil zeggen het zijn

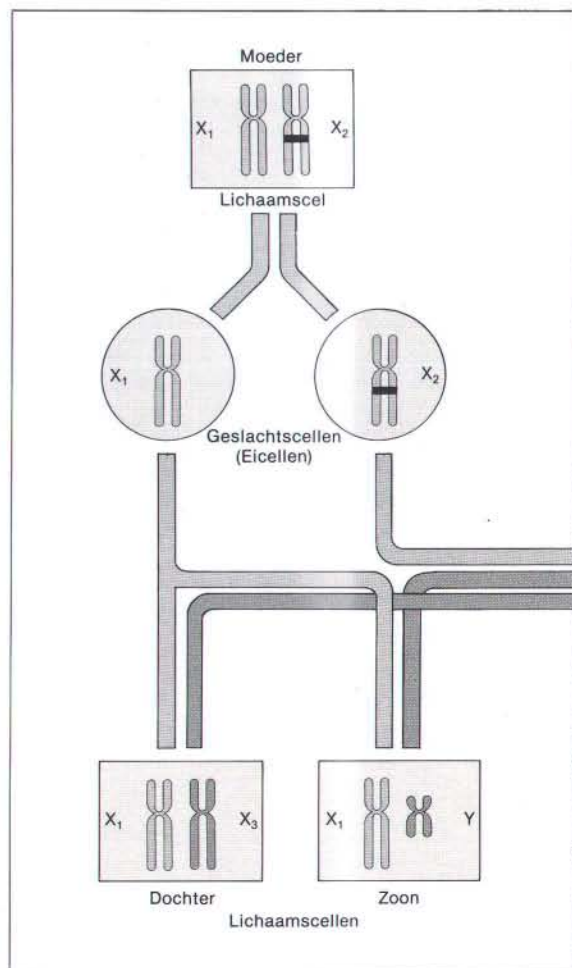
stukjes chromosoom die de aminozuurvolgorde bepalen (coderen) van een polypeptideketen die de cel voor een bepaalde functie zal gebruiken. De zogenaamde structurele genen zijn het best bekend. Hun aantal wordt geschat op meer dan 50 000; zij coderen voor een enorme hoeveelheid van produkten van zeer verscheiden aard. Hieronder vallen onder andere alle enzymen van het intermediair metabolisme: de eiwitten die de cel nodig heeft om een voor de cel bruikbaar eindprodukt aan te maken. De structurele genen coderen ook voor de zgn. structurele eiwitten, zoals het colageen dat ondermeer belangrijk is bij de botvorming en de genen die de informatie bevatten voor eiwitten met een speciale functie, zoals het hemoglobine, dat het zuurstoftransport in het bloed verzorgt, en de immunoglobulinen die betrokken zijn bij het afweersysteem van ons lichaam tegen vreemde stoffen.

De hoeveelheid erfelijk materiaal in de menselijke cel is echter voldoende voor 50 tot 100 maal meer genen dan de geschatte 50 000 structurele genen. Een belangrijke hoeveelheid erfelijk materiaal is aanwezig in de vorm van repetitieve sequenties. Deze coderen niet voor eiwitten; ze spelen een rol in de regulatie van de genenoverschrijving en in de opbouw en het functioneren van de chromosomen. Een ander gedeelte van het erfelijk materiaal codeert voor ribosomaal- en transfer-RNA, produkten die een essentiële rol spelen bij de aanmaak van eiwitten vanaf de informatie geleverd door het erfelijk materiaal.

Doordat we de mechanismen van chromosomale geslachtsbepaling, van lineaire rangschikking van genen op chromosomen, van recombinatie en van chromosomale organisatie begrijpen, is het mogelijk geworden uit te maken welke genen dicht bij elkaar liggen en in sommige gevallen zelfs te bepalen op welke chromosomen ze liggen. De klassiek gebruikte methoden hiervoor berusten op het nagaan van het overervingspatroon van de betrokken kenmerken gedurende een aantal generaties, via stamboomonderzoek. Ook cellulair onderzoek van individuen met chromosomale afwijkingen of met 'ongewone' eiwitvorming kan voor het genlokaliseringsonderzoek nuttige informatie leveren. In dit artikel zullen we een aantal van deze klassieke methoden bespreken.

Genen gebonden aan geslachtschromosomen

Een man heeft twee ongelijke geslachtschromosomen: één X-chromosoom dat hij van zijn moeder heeft en één Y-chromosoom dat van zijn vader afkomstig is. Een vrouw daarentegen heeft twee X-chromosomen, één van haar vader en één van haar moeder. Dit houdt in dat de mannelijke geslachtscellen een ongelijke chromosomale inhoud hebben. Tijdens de celdeling, waarbij de zaadcellen worden gevormd, ontvangt de helft van de zaadcellen een X-chromosoom en de andere helft een Y-chromosoom. De eicellen van de vrouw daarentegen bevatten allemaal een X-chromosoom (zie Fig. 2). Als een zaadcel met een Y-chromo-



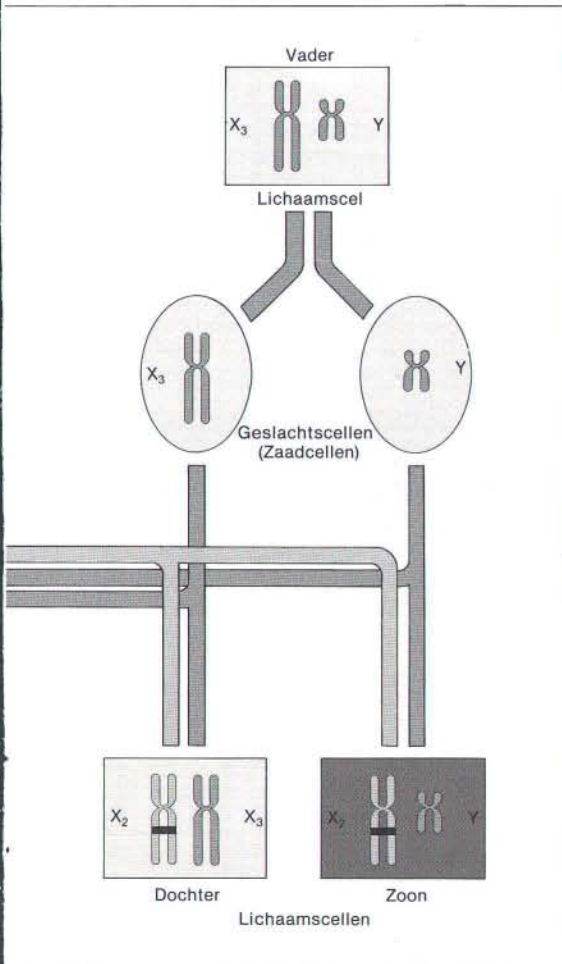
soom een eikel bevrucht, zal zich een jongen ontwikkelen omdat de cel die uit dit fusieproces ontstaat een X- en een Y-chromosoom bevat. Als de zaadcel echter een X-chromosoom bevat dan heeft de bevruchte eikel twee X-chromosomen en zal zich daaruit een meisje ontwikkelen.

Een duidelijk gevolg van deze chromosomale geslachtsbepaling is dat genen gelokaliseerd op het X-chromosoom niet kunnen worden overgeërfd van vader op zoon (terwijl autosomaal gebonden genen dit wel kunnen). Dit wil zeggen dat de afwezigheid van vader-zoon overdracht het duidingskenmerk is voor X-gebonden genen. Het relatieve gemak waarmee de X-gebondenheid van genen kan worden

aangetoond wordt geïllustreerd door het gegeven dat het eerste X-gebonden gen (een gen voor kleurenblindheid) reeds in 1911 werd onderkend, terwijl het eerste autosomaal gen pas werd gelokaliseerd in 1968 (Duffy bloedgroep op chromosoom 1). Momenteel zijn meer dan 100 genen toegewezen aan het X-chromosoom en zijn meer dan 1100 genen toegewezen aan hier niet nader gespecificeerde autosomen.

Een duidelijke beperking van de methode betreft de kenmerken die steriliteit van de man veroorzaken, omdat dan het duidingskenmerk voor X-lokalisatie met de familiemethode afwezig is. Dit doet zich ondermeer voor met het zgn. testiculair feminisatiesyndroom*.

Overeenkomstig de chromosomale ge-



Links: Fig. 2. De overerving van geslachtsgebonden kenmerken. Genen gelegen op het X-chromosoom kunnen niet overerven van vader op zoon, omdat de zoon van zijn vader altijd het Y-chromosoom erft en van zijn moeder het X-chromosoom. Genen gelegen op het Y-chromosoom worden altijd van vader op zoon overgeërfd.

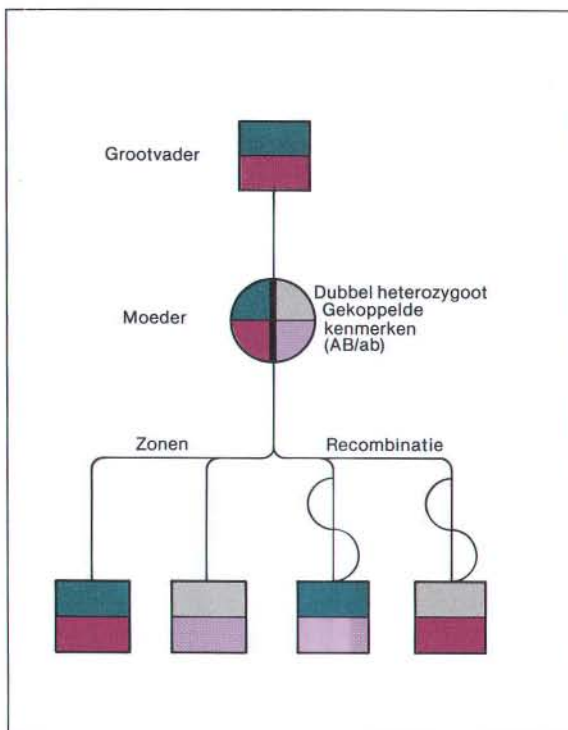
slachtsbepaling kunnen genen gelokaliseerd op het Y-chromosoom worden onderkend door de unieke vader-zoon overerving. Zo zijn de testes in de regel aanwezig bij alle individuen die een Y-chromosoom dragen (onafhankelijk van het aantal X-chromosomen dat ze hebben). Bovendien zijn histocompatibiliteits antigenen bekend die door het Y-chromosoom worden bepaald bij de mens en andere zoogdieren (H-Y-antigenen). Studies van individuen met Y-chromosoomafwijkingen toonden aan dat zowel het testes bepalende gen als het H-Y-antigenlocus op de korte arm van het Y-chromosoom, dicht bij het centromeer zijn gelegen. Er is gesuggereerd dat deze twee genen één en hetzelfde gen zouden zijn. Duidelijke bewijzen voor andere aan het Y-chromosoom gebonden genen ontbreekt momenteel.

* Dit is een erfelijke aandoening waarbij het X- en het Y-chromosoom aanwezig zijn. Toch heeft de persoon niet het normale mannelijke fenotype maar een uiterlijke verschijningsvorm die tussen die van een man en van een vrouw kan variëren. De baarmoeder en de eileiders zijn rudimentair of afwezig, terwijl de testikels inwendig liggen. De aandoening wordt veroorzaakt door de afwezigheid van receptoren voor het mannelijk geslachtshormoon dihydrotestosteron.

Genen gelegen op hetzelfde chromosoom

Kartering van het X-chromosoom

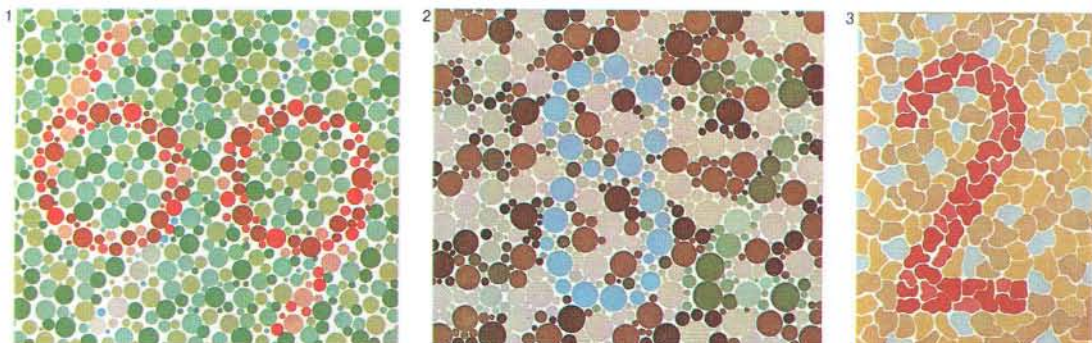
Liggen twee genen op het X-chromosoom, dan kan men door de studie van families waarin deze twee genen op een verschillende manier worden uitgedrukt (*polymorfisme*) een relatieve afstand tussen deze genen bepalen. Deze afstand is immers evenredig met de frequentie van de chromosomale recombinatie in de geslachtscellen. Het meest interessant voor deze studies zijn de zonen van moeders die de genetische informatie dragen voor de beide uitdrukkingsvormen van de twee bestudeerde genen (men spreekt van dubbel heterozygote vrouwen*). Het is bovendien belangrijk de *linkagefase* te kennen: hoe zijn deze verschillende uitdrukkingsvormen over de X-chromosomen van deze dubbel heterozygote vrouw verdeeld. Er zijn twee mogelijkheden voor de linkagefase. De beide dominante genen (A en B) kunnen op hetzelfde chromosoom liggen. Men zegt dan dat de genen *gekoppeld* zijn, dat wil zeggen één X-chromosoom draagt de uitdrukkingsvormen A en B, terwijl het andere de genen a en b draagt (gecodeerd AB/ab). De



* De verschillende uitdrukkingsvormen van één gen worden allelen genoemd; zij liggen op homologe chromosomen op homologe plaatsen (loci). De beide allelen stammen af respectievelijk van de vader en de moeder, zij vormen een paar. Allelen worden aangeduid met letters van het alfabet. Heterozygoot wil zeggen dat de twee allelen ook twee uitdrukkingsvormen hebben, gecodeerd Aa (of Bb etc.). Homozygoot betekent dat beide allelen dezelfde uitdrukkingsvorm hebben, gecodeerd AA of aa (of BB, bb etc.). De hoofdletter duidt dominantie aan over de kleine letter; alleen het dominante allel komt tot uitdrukking in het fenotype van de heterozygoot. Dubbel heterozygoot kan op deze manier gecodeerd worden als AaBb.

tweede mogelijkheid is dat beide dominante genen op verschillende chromosomen liggen. Men zegt dan dat de genen *in repulsie* zijn (gecodeerd Ab/aB).

Of de genen van de bestudeerde vrouw hetzij gekoppeld, hetzij in repulsie zijn kan men achterhalen door de studie van de uitdrukkingen van deze genen bij de vader van deze vrouw, die slechts één X-chromosoom draagt dat hij heeft doorgegeven aan zijn dochter. Beschikt



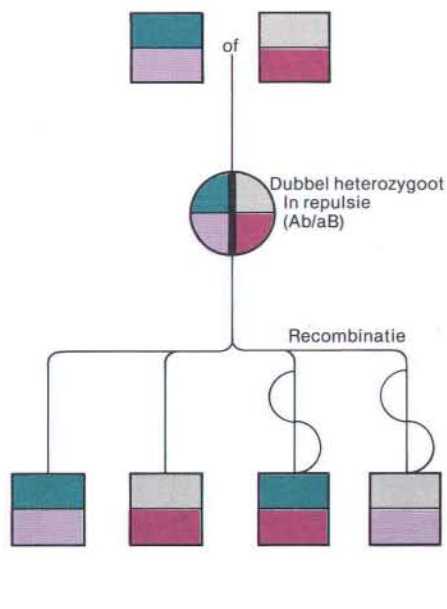
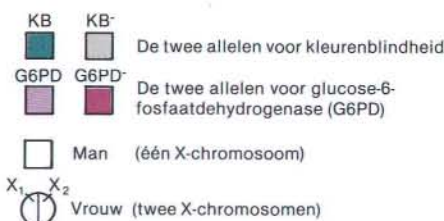


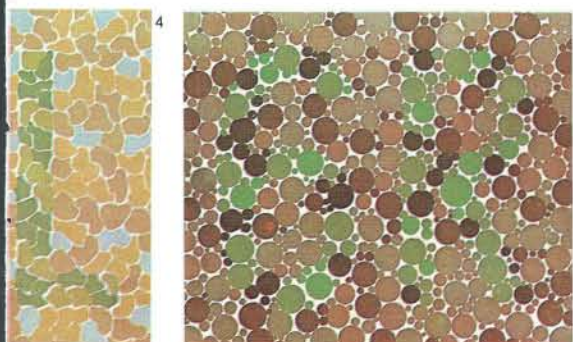
Fig. 3. Dit schema geeft de zgn. 'grootvadermethode' weer voor de bepaling van de recombinatiefrequentie tussen aan het X-chromosoom gebonden kenmerken. Als voorbeeld zijn hier de kenmerken kleurenblindheid en glucose-6-fosfaat-dehydrogenase deficiëntie gegeven. Uit het fenotype van de grootvader is het genotype en de linkagefase van de moeder af te leiden. De op de X-chromosomen van de moeder gelegen kenmerken erven over op de zonen en dochters, maar omdat de zonen maar één X-chromosoom bezitten geeft de uiterlijke verschijningsvorm (het fenotype) van de kenmerken bij de zonen aan of er recombinatie heeft plaatsgevonden. Deze recombinatie vindt plaats tussen de twee X-chromosomen van de moeder tijdens de geslachtelijke celdeling (meiose). De recombinatiefrequentie is een maat voor de afstand tussen de twee genen op het chromosoom: als er bijna geen recombinatie plaatsvindt liggen de twee genen zeer dicht bij elkaar.



men dus over dubbel heterozygote moeders waarvan men de fase van de opeenvolging der genen kent, dan geeft de genuitdrukking bij hun zonen definitieve informatie over de relatieve afstand die beide genen van elkaar scheidt.

Een klassiek voorbeeld (zie Fig. 3) dat illustreert hoe men bij dit type onderzoeken te werk gaat, betreft de studie van de intergenafstand voor de genen die coderen voor kleu-

renblindheid en glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD, een enzym uit de pentose monofosfaat shunt). Dank zij de studie van 3648 schooljongens selecteerde men 134 jongens met kleurenblindheid. Deze kleurenblinde kinderen en hun broers werden getest voor eventuele G6PD-deficiëntie. Op deze manier identificeerde men 10 families waarin zowel G6PD-deficiëntie als kleurenblindheid voorkwam. Men bepaalde vervolgens de linkagefase van de

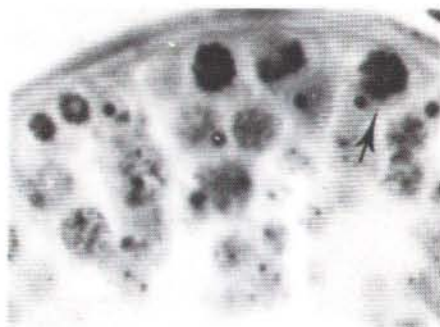


Kleurenblindheid wordt bepaald door twee genen, die zeer dicht bij elkaar op het X-chromosoom liggen. Het ene gen bepaalt de rood-groenkleurenblindheid, het andere de blauwblindheid. Op deze testkaarten kan een persoon met rood-groenkleurenblindheid de cijfers 6 en 9 in foto 1 en het cijfer 2 in foto 3 niet onderscheiden. Bij blauwblindheid zijn de cijfers 1, 8 en 2 in foto 2 en de letter L in foto 3 niet te onderscheiden. Op foto 4 zijn voor beide type kleurenblinden het cijfer 6 en de letter R niet te zien.

De ontwikkeling van technieken om chromosomen te bestuderen

Reeds in het begin van deze eeuw bestudeerde men de menselijke chromosomen ondermeer aan de hand van weefselcoupes van menselijke testikels. De foto rechts toont het beeld van een dergelijke sectie door menselijk testisweefsel. Hier en daar kan men spermatogoniale delingen zien. Dit materiaal werd in 1923 door T. S. Painter bestudeerd. Van zijn hand is ook de tekening van een van deze metafasen.

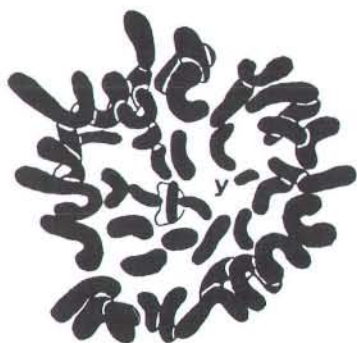
Een belangrijke stap in de ontwikkeling van de huidige cytogenetische technieken werd gezet in 1952 toen T. C. Hsu het gebruik van hypotonisch medium opnieuw in de belangstelling



bracht. Dit houdt in dat men de cellen in een zoutoplossing brengt, waarvan de concentratie veel lager is dan die in de cel. De cel zal hierdoor water opnemen en het resultaat is dat de chromosomen veel beter gespreid zijn en minder over elkaar heen liggen dan in weefselcoupes. De foto boven toont een menselijke metafase die in 1952 door T. C. Hsu werd gefotografeerd.



Het exacte aantal chromosomen bij de mens is pas sinds 1956 bekend, toen Thio en Levan een relatief eenvoudig proces beschreven waarmee het mogelijk is uit menselijke cellen metafasefiguren te verkrijgen die ons in staat stellen de chromosomen naar hun vorm te bestuderen (zie de foto boven). Uit deze perioden dateren ook de nu nog routinematig gebruikte



technieken voor de studie van de menselijke chromosomen.

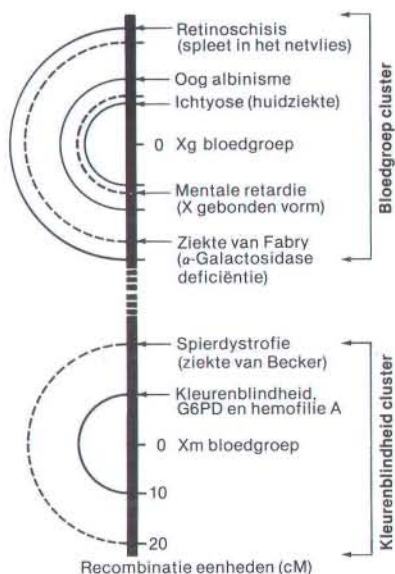
Alhoewel in principe iedere cel die een kern bevat in aanmerking komt voor chromosomenstudies, voert men cytogenetisch onderzoek meestal uit met beenmergcellen, huidcellen, amnionvocht (vruchtwater) cellen, geslachtscellen en witte bloedcellen. Omdat ze relatief eenvoudig te verkrijgen zijn, worden vooral witte bloedcellen gebruikt voor het opstellen van een chromosomenkaart. De witte bloedcellen worden aangezet tot deling en in het metafased stadium voegt men een stof toe (bijv. colchicine) die de cellen in dit stadium blokkeert. De zo behandelde cellen worden blootgesteld aan een osmotische shock en daarna gefixeerd voor microscopisch onderzoek, waarbij ze op een draag-glaasje worden gespreid. Na een rustperiode van enkele dagen zijn de chromosomen in de meest gunstige omstandigheid om gekleurd te worden.

Om het klassieke bandenpatroon van de chromosomen te induceren bestaan er tal van technieken. Een van de meest gebruikte is wel de zogenaamde trypsine-G-banderings-techniek, waarbij de gespreide chromosomen worden behandeld met een trypsine-oplossing. De preparaten worden vervolgens gekleurd met een Giemsa oplossing. Het microscopisch beeld van zo'n preparaat is op pag. 286 weergegeven.

moeder door studie van de grootvader. Het resultaat van deze studie was, dat ongeveer 1 zoon op 20 van de dubbel heterozygote moeders recombinatie vertoonde. Dit betekent dus dat de beide bestudeerde genen dicht bij elkaar liggen. Men zegt dat hun recombinatiefrequentie 5% (1/20) ofwel 5 centimorgan (cM) bedraagt. Zouden de twee genen op twee verschillende chromosomen of op hetzelfde chromosoom, maar ver van elkaar liggen, dan is de verwachte recombinatiefrequentie 50% (1/2).

Snel na de ontdekking van de Xg-bloedgroep die aan het X-chromosoom was toegewezen, werd dit een belangrijk referentiepunt voor het in kaart brengen van de genen van het X-chromosoom (zie Fig. 4). Een aantal genen bleken met dit Xg-gen gekoppeld te zijn, terwijl een aantal andere zo ver van dit locus gelegen zijn dat van korte afstanden, uitgedrukt als recombinatiepercentage, geen sprake is.

Fig. 4. De genetische kaart van het X-chromosoom zoals die is opgesteld aan de hand van gegevens uit familiestudies. De halve cirkels duiden aan dat men niet weet aan welke kant van het referentiegen de andere genen liggen. De doorlopende lijnen wijzen op duidelijk bevestigde linkage van de twee genen, de stippellijnen op waarschijnlijke linkage. Het moet worden opgemerkt dat men dank zij studies met somatische celhybriden thans over een veel vollediger genetische kaart van het X-chromosoom beschikt. Dank zij studies van het enzym G6PD in hybride cellen weet men ook dat de cluster rond kleurenblindheid zich bevindt op het uiteinde van de lange arm. De plaats van de Xg-bloedgroepcluster is niet bekend.



Deze interessante en waardevolle methode voor de kartering van het X-chromosoom heeft jammer genoeg een aantal duidelijke beperkingen. Zo moet de grootvader aanwezig zijn. Indien dit niet het geval is dan bestaan er statistische methoden die het mogelijk maken informatie te verkrijgen over de linkagefase van de moeder dank zij het onderzoek van haar stamboom, maar deze gegevens zijn waarschijnlijkheidsberekeningen en dus niet zo volledig als wanneer de grootvader nog leeft. De methode is vanzelfsprekend ook niet bruikbaar voor de lokalisering van genen die resulteren in dodelijke aandoeningen, zoals Duchennes spierdystrofie, die bepaald wordt door een op het X-chromosoom gelegen gen, of voor genen die ernstige gevolgen hebben voor de voortplanting van de heterozygote vrouw.

Kartering van de autosomen

Het onderzoek naar de afstand tussen genen die op de autosomen liggen vertoont veel gelijkenis met hetzelfde type onderzoek voor op het X-chromosoom gesitueerde genen, maar om verschillende redenen zijn de moeilijkheden groter.

Bekijken we eerst het voorbeeld in figuur 5 van een zowat ideale situatie. Individuen in drie generaties hebben het 'nagel-knieschijf' syndroom. Bovendien komt in de familie de ABO-bloedgroep voor met duidelijk polymorfisme. In dit geval kan men individuen vinden met bloedgroep A, andere met bloedgroep B, nog andere met bloedgroep AB en tenslotte mensen met bloedgroep O. Tot welke bloedgroep men behoort hangt af van de informatie die het gen dat voor het ABO-bloedgroepsysteem codeert bevat. De linkagefase van de

Bij de foto's: Het nagel-patella syndroom is een zeldzame erfelijke aandoening met afwijkingen aan nagels, ellebogen, knieën en het bekken. Het gen ligt op chromosoom 9 en het is dominant. Karakteristiek voor deze afwijking zijn de hoorntjes op het bekken (links), die bij een normaal bekken (rechts) ontbreken.

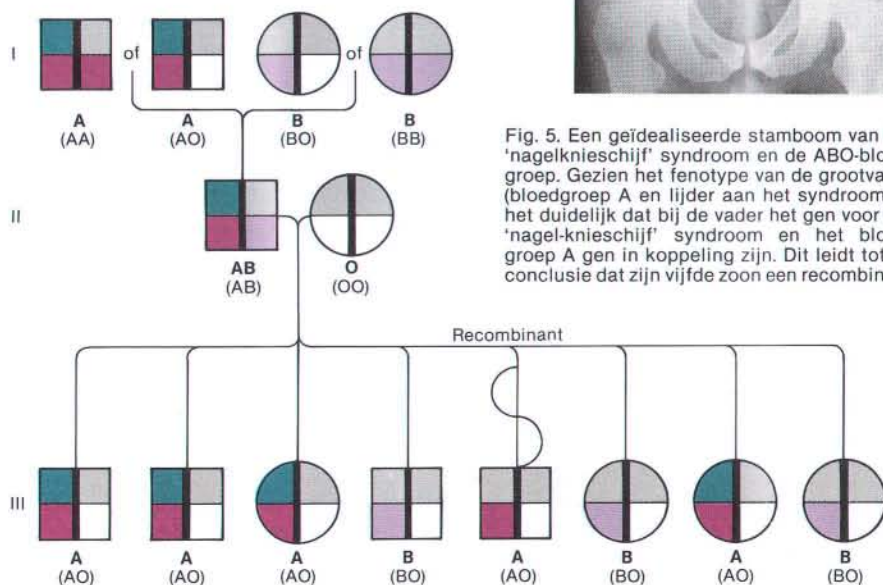


Fig. 5. Een geïdealiseerde stamboom van het 'nagelknieschijf' syndroom en de ABO-bloedgroep. Gezien het fenotype van de grootvader (bloedgroep A en lijder aan het syndroom) is het duidelijk dat bij de vader het gen voor het 'nagel-knieschijf' syndroom en het bloedgroep A gen in koppeling zijn. Dit leidt tot de conclusie dat zijn vijfde zoon een recombinant

dubbel heterozygote vader kan onmiddellijk worden afgeleid uit het fenotype van de ouders. In de derde generatie doet zich een duidelijk geval van recombinatie voor. In meer uitgebreide familiestudies werd inderdaad linkage aangetoond tussen de ABO-bloedgroeplocus en het 'nagel-knieszijf' syndroom. Het bleek dat de loci nauw gekoppeld zijn met een recombinatiefrequentie van ongeveer 10%.

Deze methode heeft nogal wat beperkingen. Om zeldzame genen te kunnen koppelen moet het merkerlocus (het ABO-bloedgroeplocus in het boven beschreven systeem) voldoende polymorfisme vertonen. Op dit ogenblik kent men meer dan 50 bruikbare polymorfe merkerloci, waaronder verschillende bloedgroepen maar ook het HLA-histocompatibiliteitscomplex. Deze kennis van bruikbare polymorfe kenmerken neemt steeds toe.



is (hij heeft wel het bloedgroep A gen behouden, maar is het gen voor het 'nagel-knieszijf' syndroom verloren). De recombinatiefraction berekend volgens deze stamboom is 1/8. Uit meer uitgebreide studies bleek inderdaad dat de recombinatiefrequentie ongeveer 10% bedraagt.



Sommige genetische centra bezitten ook banken van rode bloedcellen en sera van families waarin zeldzame genetische kenmerken voorkomen, zodanig dat zodra nieuwe merkerloci bekend raken hun linkage met deze zeldzame kenmerken kan worden getest. Een tweede beperking van deze familiemethode betreft het overervingsgedrag van de bestudeerde kenmerken: wil de methode efficiënt werken dan moeten de bekeken kenmerken dominant of liefst codominant (twee verschillende allelen komen gelijktijdig tot uitdrukking) zijn, zodat de heterozygoten geïdentificeerd kunnen worden op basis van hun fenotype.

Een derde moeilijkheid houdt verband met de informatie die men kan krijgen uit families waar slechts twee generaties voorhanden zijn. Hier kan de linkagefase van de dubbel heterozygote ouder twijfelachtig zijn. Voor dergelijke gegevens werden echter geëigende statistische methoden uitgewerkt die het mogelijk maken familiegegevens van twee generaties toch te gebruiken voor autosomale linkage studies. Verder moet men rekening houden met het gegeven dat de recombinatiefrequentie kan variëren met het geslacht en de leeftijd, met de wetenschap dat sommige kenmerken die hetzelfde fenotypisch resultaat geven en dus als één kenmerk herkend kunnen worden, toch door twee verschillende genen kunnen worden geregeerd en met de situatie dat sommige genetische aandoeningen zo zeldzaam zijn dat slechts een gering aantal families verzameld kunnen worden. Beschouwt men bij dit alles tegelijk de moeilijkheden die men ondervindt bij de linkage studie voor X-gebonden kenmerken, die ook hier van toepassing zijn, dan kan men begrijpen dat er slechts enkele koppels van genen bekend zijn waarvan men weet dat ze met elkaar zijn gekoppeld, zoals: de ABO-bloedgroeplocus en het 'nagel-knieszijf' syndroom (toegewezen aan chromosoom 9); de rhesus-bloedgroeplocus en elliptocytosis (toegewezen aan chromosoom 1) en de Lutheran-bloedgroeplocus en secretorlocus (deze liggen op hetzelfde nog steeds niet bepaalde chromosoom).

Deze linkage studies zijn belangrijk in verband met de toewijzing van genen aan een chromosoom indien kan worden aangetoond dat een gen is gekoppeld met een ander gen dat reeds aan een bepaald chromosoom was toegewezen.

Gentoeijzing aan specifieke autosomen

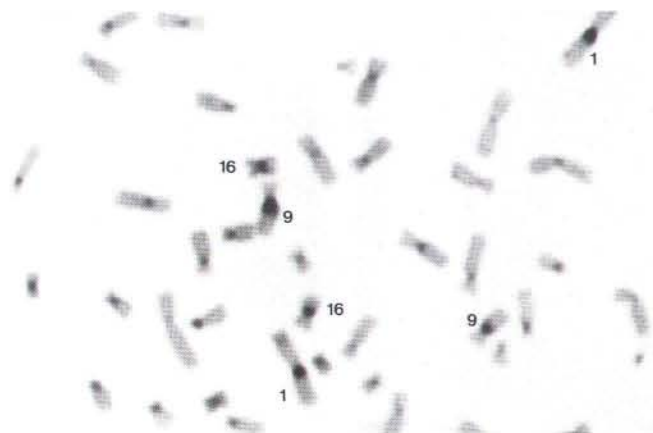
De methoden uitgewerkt voor de studie van gen-gen linkage met familiestudies kunnen worden gebruikt voor de toewijzing van een gegeven gen aan een bepaald chromosoom. Men kijkt dan naar het segregatiegedrag van een genuitdrukkingsvorm in verband met een chromosomale variant aanwezig onder heterozygote vorm (in plaats van het tweede gen zoals in de linkage studies). Een voorbeeld hiervan is een familie waarin polymorfisme van chromosoom 1 voorkwam: er werd een normaal chromosoom 1 en een extra lang chromosoom 1 gevonden met een grote hoeveelheid chromosomaal materiaal ter hoogte van het centromeer. Dank zij dit polymorfisme werd aangetoond dat de Duffy-bloedgroep op chromosoom 1 is gelokaliseerd.

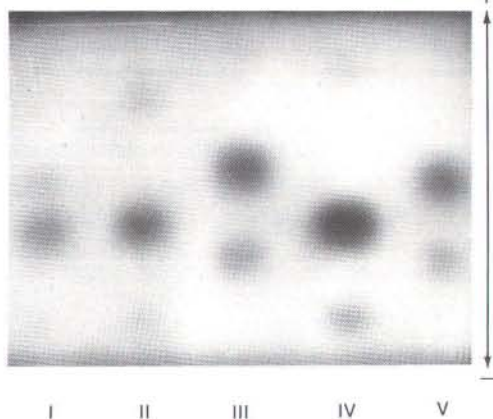
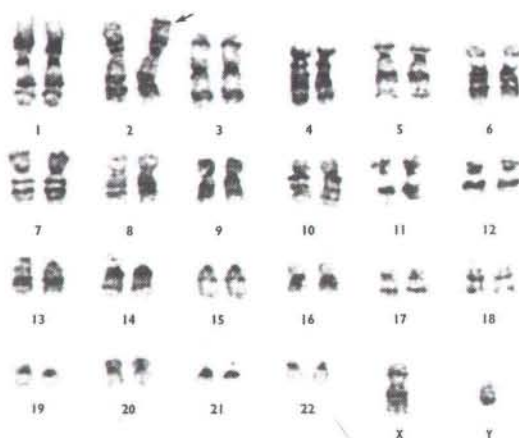
Andere voorbeelden van genlokalisatie die op deze manier tot stand kwam zijn: het gen voor α -haptoglobine ligt op chromosoom 16 en het HLA-histocompatibiliteitscomplex ligt op chromosoom 6.

Bij een jongetje van vier jaar met ernstige lichamelijke afwijkingen vond men in het karyotype (foto rechts), dat één van de twee chromosomen 2 (zie pijl) langer was dan normaal. Uitvoerige studies van chromosomenportretten toonden aan dat bij de moeder en de zuster van het patiëntje een uitwisseling van chromosoomstukjes (translokatie) had plaatsgevonden tussen de korte arm van chromosoom 2 en de lange arm van chromosoom 5 (zie ook de familiestamboom op pag. 287; \oplus normaal karyotype, \bullet gebalanceerde translokatie, \bullet patiëntje). Bij onderzoek van verschillende eiwitten bleek het patiëntje een verlaagde activiteit van het enzym zure fosfatase te vertonen. De twee allelen van dit enzym, Pa en Pb, komen beide tot uitdrukking in het fenotype AB (genotype PaPb), terwijl in het fenotype A (genotype PaPa) en het fenotype B (genotype PbPb) slechts één van beide tot uitdrukking komt. De verschillende genproducten (iso-enzymen) kunnen middels gelelektroforese gescheiden worden (foto links). De vader (IV) bleek het genotype PbPb te bezitten; de moeder (III) en de tante (een zus van de moeder, V) het genotype PaPa en de zuster (I) van het patiëntje, zoals te verwachten is, het genotype PaPb. Bij de patiënt (II) bleek alleen het genproduct van het allel Pb aanwezig te zijn. De conclusie uit dit onderzoek is dat bij de translokatie tussen de chromosomen 2 en 5 in de patiënt het allel Pa (afkomstig van de moeder) verloren is gegaan. Het enzym zure fosfatase is dus gelokaliseerd op de korte

Met behulp van banderingstechnieken is het mogelijk chromosomenparen eenduidig te herkennen. Bij de C-bandingstechniek wordt het centromerisch heterochromatine specifiek gekleurd. Hierbij gaat het om het gedeelte van het chromosoom dat rond de primaire insnoering (centromeer) gelokaliseerd is en waarvan de genetische informatie niet wordt benut voor de aanmaak van voor de cel nuttige stoffen (men zegt dat dit gedeelte geheterochromatiniseerd is) maar dat ondermeer belangrijk is voor de structuur van de

plaats waar de spoeldraden zullen hechten. Relatief grote hoeveelheden centromerisch heterochromatine komen voor op de menselijke chromosomen 1, 9 en 16. Bovendien kan de hoeveelheid verschillend zijn op beide homologe chromosomen (bijv. chromosoom 9). Daardoor kan men soms de chromosomen individueel herkennen. Zo is het mogelijk ze te volgen door verschillende generaties. C-banderingspolymorfisme kan om deze redenen gebruikt worden in de studie van gentoeijzing aan de chromosomen 1, 9 en 16.





arm van chromosoom 2. Het gegeven voorbeeld is het eerste beschreven geval, waarbij door middel van bandering van chromosomen in combinatie met enzymstudies een gen op een bepaald stuk van een chromosoom werd gelokaliseerd. (Ferguson-Smith, M. A.,

Newman, B. F., Ellis, P. M., Thomson, D. M. G., Riley, I. D., (1973). *Assignment by deletion of human red cell acid phosphatase gene locus to the short arm of chromosome 2*. Nature New Biology, 243, pag. 271-274).

Genproduktendosering

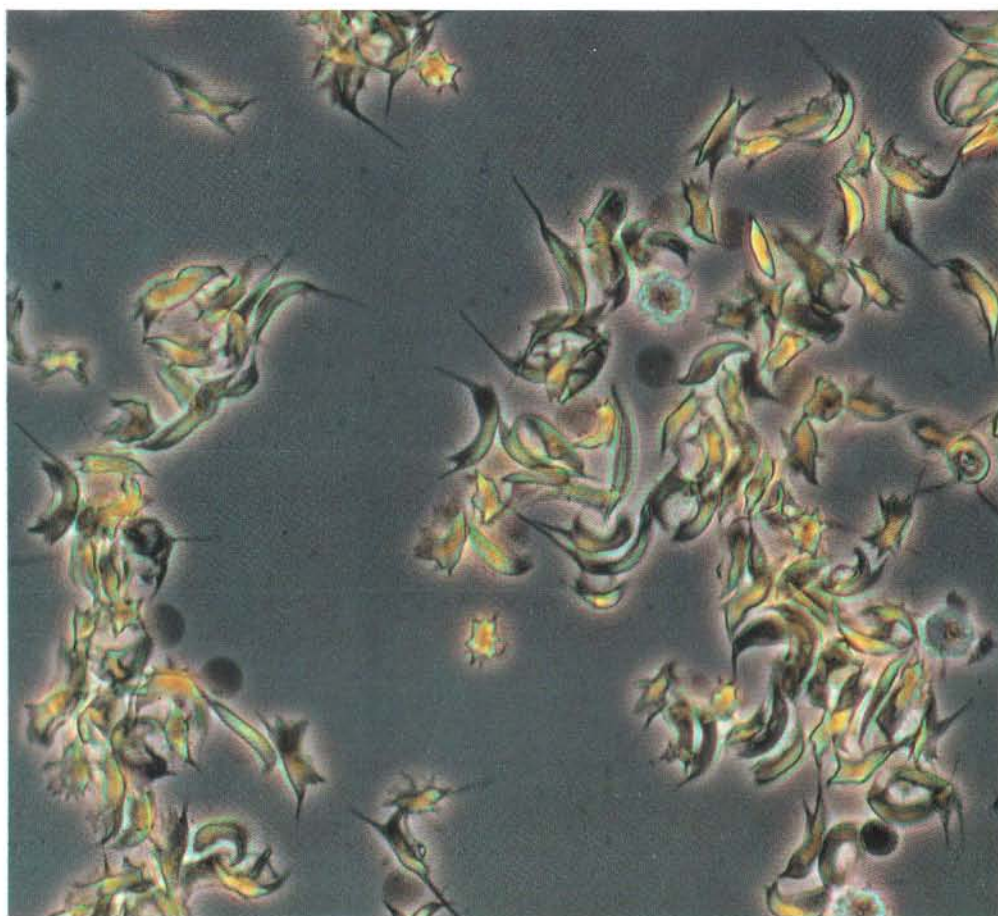
Deze methoden maken vooral gebruik van materiaal afkomstig van patiënten met chromosomale afwijkingen. Men onderscheidt kwalitatieve en kwantitatieve studies. Kwalitatieve studies vergelijken het aantal verschillende produkten voor één en dezelfde functie met het aantal aanwezige genen. Kwantitatieve studies daarentegen correleren het aantal aanwezige genen met veranderingen in de kwantiteit van de genuitdrukking (bijv. de hoeveelheid van een specifiek eiwit of enzym).

De *kwalitatieve dosering* is gebaseerd op de hypothese dat er een verband bestaat tussen twee zeldzame genetische gebeurtenissen die gelijktijdig optreden. Men onderscheidt een viertal belangrijke toepassingen van kwalitatieve gendosering.

Het ontbreken van een chromosoom(stukje)

Het principe van deze benaderingswijze berust op de veronderstelling dat indien men slechts het genprodukt van één allel vindt in een individu waar men de genprodukten van twee verschillende allelen verwacht en indien

men tegelijk in dit individu het ontbreken van een hoeveelheid genetisch materiaal vaststelt, dan is een mogelijke uitleg voor dit gegeven dat de informatie voor het verwachte, maar niet uitgedrukte genprodukt zich bevindt op het genetisch materiaal dat ontbreekt. De methode is niet volledig veilig omdat het verband tussen het niet uitdrukken van een genprodukt en het ontbreken van een chromosoomdeel niet steeds oorzakelijk is. Een alternatieve verklaring kan gevonden worden wanneer men rekening houdt met het bestaan van allelen waarvan de informatie niet wordt gebruikt voor de aanmaak van een genprodukt. Daarom wordt de methode vooral gebruikt als bevestiging van reeds met andere, meer veilige methoden, aan bepaalde chromosomen toegewezen genen. Voorbeelden van genlokalisering met deze methode zijn: de informatie voor het enzym zure fosfatase ligt op de korte arm van chromosoom 2 (zie foto's boven); het locus voor de rhesus-bloedgroep ligt op de p-arm van chromosoom 1; het locus voor het enzym lactaatdehydrogenase-B ligt op de p-arm van chromosoom 12.



Trisomie van een bepaald chromosoom

Vindt men drie verschillende vormen van een bepaald genprodukt en tegelijk een chromosoom dat in drievoud aanwezig is (trisomie), dan is de meest waarschijnlijke verklaring hiervoor dat het betrokken gen op het trisomiaal chromosoom ligt. Deze methode is vrij veilig vanuit het standpunt van de mogelijke alternatieve verklaringen. De moeilijkheid is echter dat slechts zeer weinig loci een zo hoge graad van variabiliteit vertonen dat een dergelijke genetische gebeurtenis frequent zou voorkomen. Dit verklaart meteen waarom er op dit ogenblik geen toepassing van deze methodologisch toch aantrekkelijke methode, bekend is.

Heterozygotie en deletie

Beschouwen we het geval waarbij dank zij andere benaderingsmethoden een gen werd toegewezen aan een bepaald chromosoom. Stellen we bovendien dat men beschikt over een individu met een deletie ter hoogte van dit chromosoom en waarbij twee verschillende vormen van hetzelfde gen worden uitgedrukt (heterozygotie). Dit laatste is slechts mogelijk wanneer de twee allelen van hetzelfde gen aanwezig zijn. Men kan hieruit besluiten dat het bestudeerde gen niet aanwezig is op het ontbrekende chromosoomdeel. De methode zou dus vooral dienstig kunnen zijn voor het toewijzen van genen aan chromosoomgedeelten. In de praktijk blijkt echter het verzamelen van voor deze benadering nuttig materiaal een moeilijke zaak.

X-chromosoominactivatie

Vrouwen hebben twee X-chromosomen. Alhoewel in iedere cel deze beide chromosomen aanwezig zijn wordt slechts de erfelijke informatie van één van beide benut, terwijl het andere voor het belangrijkste gedeelte in een inactieve vorm aanwezig is. Dit inactivatieproces gebeurt vroeg in de embryonale ontwikkeling en willekeurig, tenzij één van beide X-chromosomen beschadigd is. Het resultaat van dit willekeurige inactivatieproces is dat men bij heterozygote moeders een helft cellen vindt die een bepaald allel uitdrukken, terwijl de andere helft de genetische informatie van het andere allel zal uitdrukken. Op deze manier werd het gen verantwoordelijk voor het testiculaire feminisatiesyndroom (afwezigheid van dihydrotestosteron receptoren) toegewezen aan het X-chromosoom. Bij de heterozygote moeder

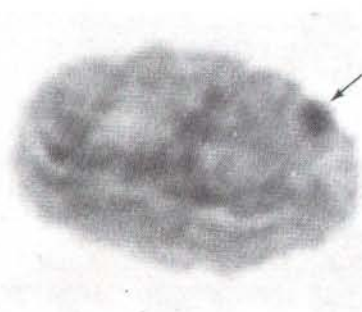
Links: Kleine veranderingen in het DNA kunnen soms belangrijke fenotypische gevolgen hebben. Een merkwaardig voorbeeld is elliptocytosis (sikkelcelanemie). Bij deze erfelijke aandoening, gelokaliseerd op chromosoom 1, is één aminozuur in het eiwit hemoglobine veranderd, waardoor de rode bloedcellen sikkelvormig zijn.

Rechts: Een van de twee X-chromosomen van de vrouw is in een gedeeltelijk inactieve vorm in de cel aanwezig. In interfasekernen kan men door middel van specifieke kleuringstechnieken het geïnactiveerde X-chromosoom waarnemen. Het bevindt zich dan in een gecondenseerde vorm (Barr-body) aan de rand van de celkern.

van een zoon met deze aandoening vond men een celpopulatie met en zonder de dihydrotestosteron receptoren. Omdat een dergelijke situatie zich normaal niet kan voordoen voor een autosomaal gen heeft men hier een sterke aanwijzing voor X-gebondenheid van het kenmerk. In dit geval is bovendien de methode bijzonder elegant. Deze aandoening leidt immers tot steriliteit bij de man, zodat dit gen niet toegewezen kan worden met de familiemethode.

Technieken van *kwantitatieve dosering* zijn gebaseerd op de aanname dat de gevonden hoeveelheid van een genprodukt evenredig is met het aantal aanwezige kopieën van het betrokken gen. De hypothese veronderstelt dat er geen terugkoppeling bestaat van de aangeemaakte hoeveelheid genprodukt op geen enkele

le van de stappen van het syntheseproces van dit produkt. Deze veronderstelling dat x kopieën van een gen resulteren in x/y maal meer produkt dan y kopieën van een ander gen werd juist bevonden voor een aantal genen in verschillende eukaryotische laboratorium test-systemen (mens, gerst, graan, gist, fruitvliegjes, muizen-oöcyten, embryonale rattencellen, rattenfibroblasten en Chinese hamster cellijnen). Gezien deze bevindingen zag het er dus naar uit dat deze methode van kwantitatieve gendosering een bruikbare methode zou zijn voor genlokalisering bij de mens. Omdat trisomie 21 (syndroom van Down, mongoloïde idiotie) een frequent voorkomende chromosomale aandoening is en cellen die een chromosoom 21 in drievoud dragen dus gemakkelijk te verkrijgen zijn, heeft men een groot aantal pogingen ondernomen om genen aan chromo-



soom 21 toe te wijzen. Van de meeste van deze onderzoeken werd echter naderhand aangetoond dat ze twijfelachtig zijn, zodat er een zekere algemene terughoudendheid ten opzichte van deze methode gegroeid is.

Recent is deze methode toch weer in de belangstelling gekomen bij het zoeken naar gendosiseffecten voor die genprodukten waarvan het locus reeds eerder, met andere methoden aan een bepaald chromosoom was toegewezen. Voorbeelden hiervan zijn: het enzym esterase D ligt op chromosoom 13 (ook reeds toegewezen via somatische celhybridisering); het enzym glutathionreductase ligt op chromosoom 8 (aanvankelijk toegewezen via mapping met somatische celhybriden) en het enzym adenine fosforibosyltransferase ligt op chromosoom 16.

Samenvattend kan men stellen dat het huidige gebruik van de genproduktendoseringsmethoden zich beperkt tot het vestigen van gelokaliseerde genen op chromosomen en tot het suggereren van bepaalde chromosoomregio's waarop het gen zich zou bevinden.

Genkoppeling op basis van proteïnestructuur

Eiwitten (proteïnen) bestaan uit lange ketens van aminozuren. De opeenvolging van deze aminozuren wordt bepaald door de volgorde van de basenparen in het DNA. Dit DNA is op zijn beurt de drager van de erfelijke informatie in de chromosomen. Het kan gebeuren dat chromosomen met dezelfde genetische informatie met elkaar DNA stukken gaan uitwisselen (crossing-over, zie Intermezzo I). Gebeurt deze uitwisseling op een niet volledig correcte wijze dan kan een stuk DNA dat codeert voor één gen (gen A) gekoppeld worden aan een DNA-streng die de informatie bevat voor een andere functie (gen B). Het resultaat van deze ongelijke crossing-over wordt teruggevonden in het eiwit dat vanaf deze 'nieuwe' basenpaaropeenvolging wordt aangemaakt. Dit eiwit zal voor een gedeelte bestaan uit de aminozuuropeenvolging zoals vastgelegd door gen A en voor een ander gedeelte zoals gecodeerd door gen B. Het principe van de bovenbeschreven Lepore methode berust nu op de veronderstelling dat indien men eiwitten vindt die blijkbaar resulteren uit de combinatie van de informatie van twee verschillende genen er ook nauwe koppeling tussen deze genen moet bestaan.

Hemoglobine is het eiwit dat het zuurstoftransport in ons bloed verzorgt (zie van Eijk, H. G., 1976). Het is samengesteld uit twee verschillende ketens van aminozuren die elk door een afzonderlijk gen worden aangemaakt. Er bestaan verschillende typen hemoglobinen die alle verschillende eigenschappen hebben wat betreft de opname en afgifte van zuurstof*. Het fundamentele verschil tussen deze moleculen betreft slechts één van beide ketens (de α -keten is in alle hemoglobines gelijk). Deze keten is in het abnormale Lepore hemoglobine een merkwaardige hybride: één deel heeft de aminozuursequentie van de normale δ -polypeptideketen die voorkomt in hemoglobine A₂ (het hemoglobine dat in geringe mate bij het normale volwassen individu aanwezig is); het

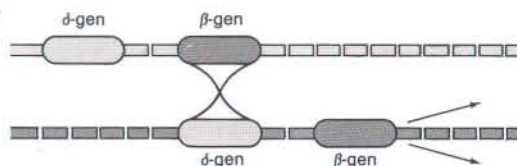
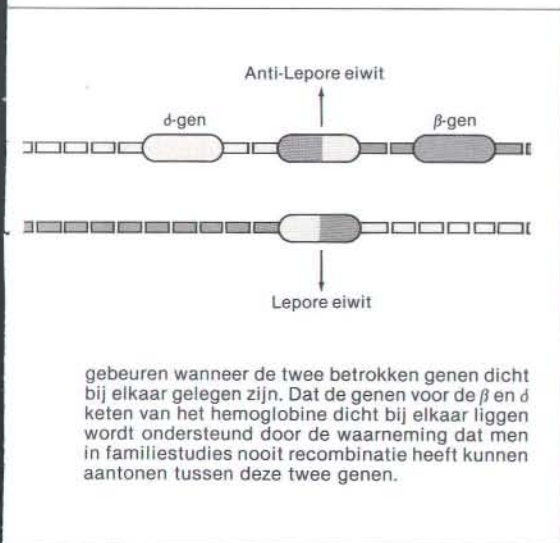


Fig. 6. Een schematische voorstelling van de ongelijke 'crossing-over' die aanleiding geeft tot het ontstaan van de Lepore en anti-Lepore hemoglobinen. Er bestaan tal van Lepore-type hemoglobinen die slechts verschillen in de plaats van de $\delta\beta$ -fusie. De interpretatie van het fenomeen is dat deze ongelijke paring en overkruising slechts kan

andere deel heeft de sequentie van de normale β -polypeptideketen die voorkomt in hemoglobine A (dat bij het volwassen individu de belangrijkste zuurstofvervoerder is). Men heeft tal van Lepore hemoglobinen opgespoord die slechts verschillen in de plaats van de $\delta\beta$ fusie. De interpretatie van dit verschijnsel (zie Fig. 6) is dat het gen dat codeert voor het Lepore hemoglobine is ontstaan uit de paring van niet volledig homologe chromosoomdelen en ongelijke crossing-over tussen deze strengen genetisch materiaal. Deze interpretatie wordt gesterkt door het gegeven dat men in Japan en Afrika individuen heeft gevonden die drager zijn van het zgn. 'anti-Lepore' hemoglobine (de complementaire keten voor het Lepore he-

* Bij de mens bestaan er vijf verschillende hemoglobineketens (α , β , γ en ϵ), alle met een verschillende aminozuurvolgorde. Voor de genetische informatie van elk van deze ketens bestaat er een afzonderlijk gen. Met de vijf ketens worden vier verschillende normale hemoglobinen aangemaakt, te weten: het adulte hemoglobine $\alpha_2\beta_2$; het foetale hemoglobine $\alpha_2\gamma_2$; Kunkel's component $\alpha_2\delta_2$; (een kleine hoeveelheid van het totale hemoglobine in de volwassene); en het embryonaal hemoglobine $\alpha_2\epsilon_2$ (dit verdwijnt na ongeveer 12 weken zwangerschap). De indexen duiden aan dat er telkens twee ketens van het bedoelde type nodig zijn voor de aanmaak van het hemoglobinemolecule.



moglobine). De conclusie uit deze gegevens is dat het gen dat codeert voor de β -keten van hemoglobine nauw gelinkt is met dit voor de δ -keten. Deze conclusie wordt dan weer ondersteund door de waarneming dat men in familiestudies nooit recombinatie heeft kunnen aantonen tussen deze twee genen.

De in dit artikel beschreven klassieke methode voor het in kaart brengen van de menselijke genen berust op het nagaan van het overervingspatroon van de kenmerken waarin men geïnteresseerd is, gedurende een aantal generaties van voor dit doel geselecteerde families. De methode leert welke genen dicht bij elkaar liggen en in sommige gevallen ook op welk chro-

mosoom ze te situeren zijn. Deze studies worden niet zelden bemoeilijkt omdat de menselijke families relatief klein zijn, de menselijke generatietijd relatief lang is en mensen niet vatbaar zijn voor gecontroleerde kruisingsexperimenten (één van de peilers van de klassieke genetische analyse). De onderzoekers van de menselijke genenkaart hebben weliswaar statistische methoden ontwikkeld die sommige van deze problemen geheel of gedeeltelijk oplossen, maar over het algemeen kan men stellen dat de selectie van in aanmerking komende families een veeleisende, tijdrovende en dus dure aangelegenheid is.

De reeds beschreven benaderingsmethoden vertonen bovendien vanuit specifieke gezichtshoeken slechts beperkte vooruitzichten. Zo maakt de lage frequentie van zeldzame aandoeningen in de menselijke bevolking dat een aantal interessante genen uiterst moeilijk te bestuderen zijn. Sommige genen zijn daarenboven helemaal niet te bestuderen door de familie-analyse omdat er geen varianten van bestaan in de levend geborene populatie.

Met deze beperkingen voor ogen suggereren enkele genetici nu reeds meer dan 25 jaar geleden de ontwikkeling van parasexuele experimentele systemen voor de geslachtelijke voortplanting om de moeilijkheden van de familie-analyse te omzeilen en om nieuwe perspectieven voor het genenlokaliseringsonderzoek te openen. Toen reeds werd er gedacht aan experimentele systemen waarvan de genetische inhoud in belangrijke mate te controleren is. Het meest succesvolle systeem waarover de genetici vandaag beschikken is dit van de somatische celhybriden. In een volgend artikel zal hier nader op in worden gegaan.

Literatuur

- Van Eijk, H. G., (1976). *Het eiwit hemoglobine*. Natuur en Techniek, 44, 4, pag. 250-273.
- Hsu, T. C., (1979). *Human and Mammalian Cytogenetics. An Historical Perspective*. Heidelberg Science Library, Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin.
- McKusick, V. A., Ruddle, F. H., (1977). *The status of the gene map of the human chromosomes*. Science 196, pag. 390-405.
- Philip, T., Fraisse, J., Guibaud, P., Luras, B., Philip, I., Godet, J., Robert, J. M., (1979). *Etat actuel de la carte chromosomique de l'homme*. J. Génét. hum. 27, pag. 3-19, pag. 81-108.

Bronvermelding illustraties

- S. A. Latt, The Children's Hospital Medical Center, Boston, U.S.A.: pag. 290 geheel boven.
- T. C. Hsu en S. Pathack, University of Texas, Houston, U.S.A.: pag. 296, 297.
- B. G. A. ter Haar, Werkgroep Erfelijkheidadviezen, Sint Radboud Ziekenhuis, Nijmegen: pag. 298.
- G. J. van der Plaats, Ziekenhuis St. Annadal, Maastricht: pag. 299.
- J. Rastetter, Technische Universität München: pag. 302.
- J. P. M. Geraedts, Instituut voor Antropogenetica, Leiden: pag. 303.
- De overige illustraties zijn afkomstig van het Laboratorium voor Antropogenetica van de V.U. te Brussel. In het bijzonder willen de auteurs dr. Inge Liebaers, dr. Fons Cornelis, Katrien Staessen en Gina Plas bedanken voor het verzamelen van het illustratiemateriaal.

L. K. Koopal
G. J. Fleer

Laboratorium voor Fysische en Kolloïdchemie
Landbouwhogeschool Wageningen

Op het grensvlak van de chemie

Oppervlakken en grensvlakken hebben enkele typische eigenschappen, die op talrijke plaatsen in de natuur en de techniek een belangrijke rol spelen, vooral als het oppervlak groot is. In het oppervlak werkt een contractiekracht, de *oppervlaktespanning*, die ervoor zorgt dat een druppel bolvormig is. Bovendien kunnen bij een grensvlak stoffen opgehoopt worden: er treedt *adsorptie* op. Zeer uiteenlopende toepassingen zoals het opstijgen van water in bodemcapillairen, de verwijdering van giftige stoffen uit drinkwater en het ontzouten van leidingwater berusten alle op de basisverschijnselen oppervlaktespanning en adsorptie.





Oppervlaktespanning en adsorptie



In een grensvlak werken krachten die het oppervlak zo klein mogelijk proberen te maken. Dit kan gedemonstreerd worden met een zeepvlies (hierboven). Het zeepvlies bestaat uit twee, door een dun draadje gescheiden gedeelten. Prikt men één van de vliezen door, dan wordt het draadje cirkelvormig gespannen door het andere zich samentrekkende zeepvlies. Waterdruppels op een vette ondergrond, zoals deze dauwdruppeltjes op een grashalm, nemen een zo'n klein mogelijk oppervlak in en benaderen daarbij de bolvorm.

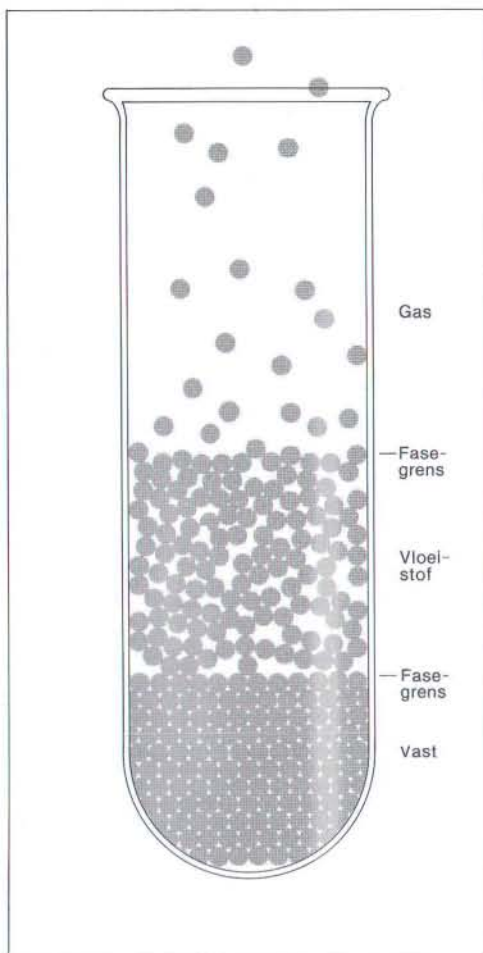
Grensvlakken

Op de plaats waar twee fasen (bijv. water en lucht) aan elkaar grenzen bevindt zich een grensvlak. Zo'n grensvlak bezit allerlei interessante eigenschappen die verband houden met het feit dat de moleculen in de buurt van een grensvlak een ander aantal burens hebben dan de moleculen ergens midden in een fase. In de grenslaag vindt de overgang plaats van de ene fase naar de andere. Een vloeistof heeft een compacte structuur; elk molecuul vindt vele burens in zijn onmiddellijke omgeving. De dampfase is daarentegen zeer ijl, met een grote onderlinge afstand tussen de moleculen (zie Fig. 1). In de grenslaag tussen de vloeistof en damp treedt een overgang op van de compacte vloeistofstructuur naar het ijle gas. Dit gebied, met slechts een minieme dikte, heeft bepaalde eigenschappen die karakteristiek zijn voor het grensvlak of oppervlak. Hoewel het voorbeeld van een vloeistof-damp fasegrens het meest sprekend is, geldt ook voor vloeistof-vloeistof, vloeistof-vast en vast-gas fasegrenzen, dat er een grenslaag is met specifieke eigenschappen.

De eigenschappen van dergelijke grenslagen en hun toepassingen zullen we bespreken aan de hand van voorbeelden en enkele elementaire wetmatigheden. We zullen hierbij het woord *grensvlak* gebruiken voor fasegrenzen in het algemeen; het woord *oppervlak* gebruiken we als één der fasen gasvormig is.

Om een indruk te geven van het type verschijnselen dat zich aan grensvlakken voordoet geven we eerst een drietal voorbeelden. Het is een ervaringsfeit dat kleine druppeltjes, zeepbellen en emulsiedeeltjes bolvormig zijn. Nu is de bolvorm gekenmerkt door het feit dat, bij een gegeven volume, het oppervlak zo klein mogelijk is. In het grensvlak bestaan blijkbaar krachten die het grensvlak zo klein mogelijk proberen te maken. Enkele aardige illustraties van deze neiging tot contractie kunnen worden gegeven met zeepvliezen (zie foto's op pag. 307 en 312). De contractiekracht die het oppervlak zo klein mogelijk wil maken is een uiting van de zogenaamde *grensvlakspanning* of *oppervlaktespanning*.

Een tweede eigenschap van grensvlakken is dat zich materiaal kan ophopen in het grensvlak; dit verschijnsel wordt *adsorptie* genoemd. Adsorptie treedt bijvoorbeeld op aan fijn verdeelde vaste oppervlakken. Bekende



Boven: Fig. 1. Een vaste stof bezit een regelmatige starre structuur, een vloeistof is minder geordend en een gas heeft een onsamenhangende structuur. Op de overgang van elke fase bevindt zich een fasegrens met specifieke eigenschappen.

Rechts: Fig. 2. Oppervlaktespanning is een kracht per lengte-eenheid.

Uiterst rechts: Fig. 3. Een schematische weergave van een vloeistof met zijn damp. In het grensvlak worden de moleculen schijnbaar naar binnen getrokken.

voorbeelden zijn de adsorptie van schadelijke gassen in een gasmasker, het wegvangen van luchtjes in de keuken door het filter in de afzuigkap en de 'geurvretende' inlegzooltjes. Adsorptie vanuit een oplossing komt ook vaak voor; de stof die wijn zijn rode kleur geeft, kan bijv. geadsorbeerd worden aan actieve kool (zie foto's op pag. 310). Dit procédé wordt onder andere toegepast bij de bereiding van vermouth uit wijn.

Het specifieke karakter van een grensvlak komt in de derde plaats tot uiting in de *bevochtiging*. Hierbij gaat het erom, hoe goed een vloeistof een vaste ondergrond bevochtigt. Een waterdruppeltje spreidt zich uit op een schone ondergrond, maar blijft als een druppeltje liggen als de ondergrond vetig is (zie foto's op pag. 306 en 311). Een alledaagse toepassing waarbij we de bevochtiging van vetig materiaal verbeteren is het toevoegen van een beetje zeep aan het afwaswater. Kennelijk verandert het krachten spel in de grensvlakken lucht-water en water-ondergrond. De vorming van schuim is hier ook een voorbeeld van.

Grensvlakspanning

Het begrip grensvlakspanning kan worden geïntroduceerd aan de hand van een zeepvlies (zie Fig. 2). Om het zeepvlies op zijn plaats te houden moet een kracht K worden uitgeoefend, waarvan de grootte evenredig is met de lengte l waarover de kracht werkt. De even-

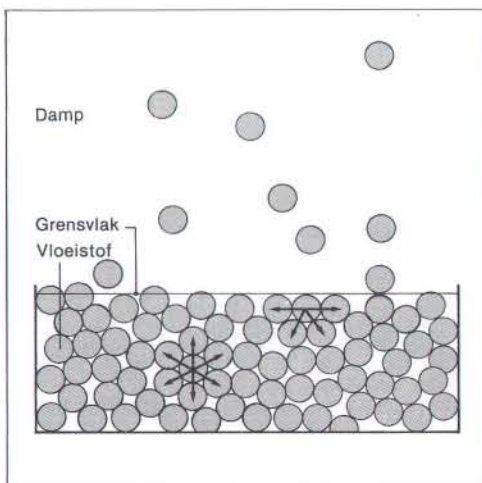
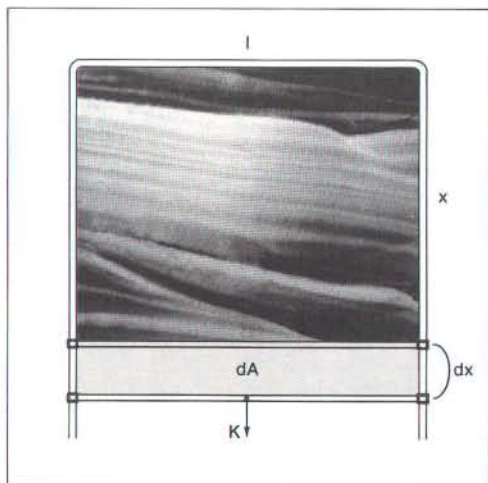
redigheidsconstante is nu gedefinieerd als de *grensvlakspanning* γ . Als we ons realiseren dat we bij een zeepvlies te maken hebben met twee grensvlakken, dan kunnen we schrijven:

$$K = 2\gamma l, \text{ of } \gamma = K/2l$$

waarbij γ de *kracht per lengte-eenheid* is om één oppervlak te vergroten. De eenheid is N/m; de grensvlakspanning is dus geen kracht en ook geen echte spanning (druk), maar ligt daar tussenin. De richting waarin de grensvlakspanning werkt is langs het oppervlak: in welke richting we ook het oppervlak willen vergroten, steeds zullen we de grensvlakspanning moeten overwinnen.

De eenheid waarin γ is uitgedrukt kan ook worden geschreven als $\text{Nm/m}^2 = \text{J/m}^2$, waaruit blijkt dat γ opgevat mag worden als een energie per oppervlakte-eenheid. In Intermezzo I is hierop een nadere toelichting gegeven; γ blijkt de *vrije energie per oppervlakte-eenheid* te zijn.

Deze interpretatie geeft nog geen antwoord op de vraag wat de oorzaak is van het optreden van een grensvlakspanning. Hiervoor moeten we overgaan op een moleculair beeld van het grensvlak. In figuur 3 is schematisch een vloeistof in evenwicht met zijn damp weergegeven. De aantrekkingskracht tussen de moleculen in de vloeistoffase houdt de vloeistof bijeen. Elk molecuul in het hart van de vloeistof wordt in alle richtingen even sterk aangetrokken, zodat de resulterende kracht op zo'n molecuul nul is.



De moleculen in het grensvlak worden echter schijnbaar naar binnen getrokken. Hierdoor ontstaat de neiging om het grensvlak zo klein mogelijk te maken. Hoe sterker de moleculaire attractie is, des te groter is de grensvlakspanning. Zo ligt de oppervlaktespanning van de meeste olie-achtige vloeistoffen, waarbij de moleculaire attractie gering is (Londen - Van der Waals-krachten) rond de 25 mN/m , bij water met zijn dipoolwisselwerking en waterstofbrugvorming is γ veel hoger, nl. 73 mN/m , terwijl kwik met zijn sterke metaalbinding een zeer hoge γ van 480 mN/m bezit ($m = \text{milli}$).

Het geschetste beeld is echter onvolledig.

Onder: De stof die wijn zijn rode kleur geeft, kan aan actieve kool worden geadsorbeerd (links). Met alcohol kan deze stof weer worden gedesorbeerd (rechts). Blijkbaar adsorbeert zuivere alcohol dus beter aan de kool dan de kleurstof en bovendien lost de kleurstof beter op in alcohol dan in water. De desorptie van kleurstof gaat dus gepaard met de adsorptie van alcohol.

Rechts: Fris groen voorjaarsgras heeft een vettig oppervlak, waardoor dauwdruppeltjes als kleine bolletjes aan het gras blijven hangen.



INTERMEZZO I

Macroscopische interpretatie van de grensvlakspanning

Stel dat de kracht K in figuur 2 juist zo groot is dat het draadraampje op zijn plaats blijft; het systeem is dan in evenwicht. Willen we het oppervlak iets vergroten, dan zullen we K een oneindig klein bedrag groter moeten maken. Als we dat doen zal de draad over een afstandje dx verplaatst worden, waarbij het totale oppervlak (voor- en achterkant) groter zal worden met een bedragje $dA = 2/dx$. Deze oppervlaktevergroting komt tot stand omdat een mechanische arbeid (kracht \times weg) verricht wordt ter grootte van Kdx , ofwel $2\gamma/dx$. Voor deze mechanische arbeid kunnen we dan schrijven:

$$\text{arbeid} = \gamma dA \quad (1)$$

Hieruit volgt dat γ opgevat kan worden als de arbeid die nodig is om het oppervlak met 1 m^2 te vergroten.

Door de verrichte arbeid neemt de energie U van het systeem toe. Als deze arbeid de enige bijdrage aan de energieverhoging dU zou zijn, zouden we (1) mogen schrijven als $dU = \gamma dA$, ofwel $\gamma = dU/dA$, waaruit zou volgen dat γ de energie per oppervlakte-eenheid voorstelt. Dit is echter niet juist, omdat bij oppervlaktevergroting bij constante temperatuur ook een hoeveelheid warmte (dq) wordt opgenomen. We weten dat deze warmte-opname correspondeert met een energieverhoging. Uit de thermodynamica is bekend dat een (reversibele) warmtetoevoer bij



constante temperatuur T gebruikt wordt voor een verhoging van de entropie S van het systeem, en wel volgens $dq = TdS$. De energieverandering dU is nu het gevolg van de mechanische arbeid, volgens (1) gelijk aan γdA , plus de entropiebijdrage TdS ten gevolge van de warmteopname: $dU = \gamma dA + TdS$, ofwel $\gamma dA = dU - TdS = d(U - TS)$. De grootheid $U - TS$ staat bekend als de *vrije energie* F ; het is dat deel van de energie dat gebruikt kan worden om arbeid te verrichten. We komen dus tot de conclusie dat, bij constante temperatuur, geldt:

$$(dF)_T = \gamma dA \quad (2)$$

$$\text{ofwel } \gamma = (\partial F / \partial A)_T \quad (3)$$

Kennelijk is de grensvlakspanning gelijk aan de *vrije energie per oppervlakte-eenheid*. De neiging van grensvlakken om een zo klein mogelijk oppervlak in te nemen kan dan nu beschouwd worden als een speciaal geval van de algemene tendens in de natuur om de vrije energie minimaal te maken.

Een belangrijk gegeven is het feit dat bij oppervlaktevergroting warmte wordt opgenomen, zodat de entropie toeneemt. Een oppervlaktevergroting komt dus overeen met een entropietoename. Anders gezegd: *een oppervlak is de zetel van extra entropie*. Dit aspect wordt nader toegelicht in Intermezzo II.

Moleculaire interpretatie van de grensvlakspanning

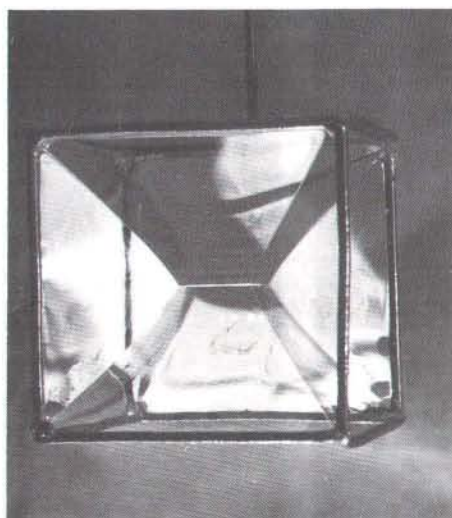
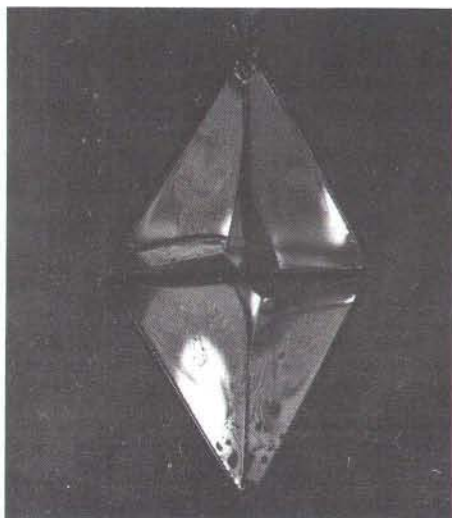
Bij de macroscopische beschouwing hebben we gezien *dát* er een grensvlakspanning bestaat, die tot gevolg heeft dat in het grensvlak een contractie-eigenschap bestaat. De vraag, *waarom* er een grensvlakspanning bestaat en hoe deze samenhangt met de wisselwerkingskrachten tussen de moleculen is daarmee nog niet beantwoord. Op deze vraag gaan we nu in. We nemen als voorbeeld een vloeistof in evenwicht met zijn damp (zie Fig. 3).

Een vloeistof kan alleen bestaan als de moleculen elkaar aantrekken. Door deze aantrekking bevinden de moleculen in het inwendige van de vloeistof zich in een toestand van lage energie. Tegelijkertijd is ook de entropie in de vloeistof relatief laag. Zoals bekend is de entropie een maat voor de wanorde, of voor het aantal plaatsingsmogelijkheden van de moleculen. Omdat de vloeistofmoleculen mannetje aan mannetje liggen, is de entropie per vloeistofmolecule veel kleiner dan die per dampmolecule. In de damp zijn, door de veel grotere afstand tussen de moleculen, de attractiekrachten veel geringer dan in

de vloeistof (hogere energie), terwijl het aantal plaatsingsmogelijkheden veel groter is (hogere entropie).

De thermodynamica leert dat, bij constant volume en temperatuur, de vrije energie per molecule overal gelijk is als er evenwicht heerst. We hebben eerder gezien dat $F = U - TS$, waarin U de energie en S de entropie is. In de vloeistof zijn U en S beide lager dan in de damp; evenwicht wordt bereikt als F (per molecule) in beide fasen gelijk is.

Deze zelfde vrije energie geldt ook in de grenslaag. De moleculen worden hier maar gedeeltelijk omringd door andere moleculen, zodat de energie per molecule in de grenslaag tussen die van de vloeistof en de damp inligt. Om een gelijke F te handhaven moet de entropie per grensvlakmolecule dus ook liggen tussen die in de vloeistof en die in de damp. Het aantal plaatsingsmogelijkheden is dan dus groter in de grenslaag dan in het inwendige van de vloeistof: *de grenslaag is ijler dan de vloeistof*. Dit verklaart tevens waarom, zoals eerder gesteld werd, het



grensvlak de zetel is van een extra entropie. Vergroting van het grensvlak komt overeen met het creëren van meer van de ijle oppervlaktestructuur, waardoor de entropie toeneemt. We hebben gezien dat daarvoor warmte nodig is.

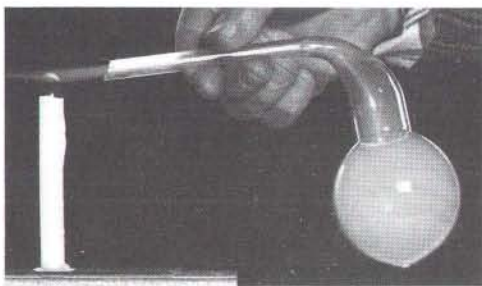
Bovenstaand beeld leidt tot de conclusie dat de oppervlaktespanning het gevolg is van de attractie tussen de moleculen: in de grenslaag worden de moleculen naar binnen getrokken. Naarmate de intermoleculaire attractie groter is wordt de grensvlakspanning hoger. De naar binnen gerichte kracht wordt in de evenwichtssituatie gecompenseerd door de ijlere structuur in de grenslaag, resulterend in een hogere bewegingsvrijheid (entropie) van de moleculen in de grenslaag.

Zeepvliezen in draadraampjes proberen een zo klein mogelijk oppervlak in te nemen, waarbij mooie geometrische figuren ontstaan. Het totale oppervlak van de gevormde figuren is kleiner dan het gezamenlijke buitenoppervlak van de draadraampjes.

Immers, als er een ongecompenseerde, naar binnen gerichte kracht in het grensvlak zou bestaan, dan zou de vloeistof zich blijven verdichten. De compensatie voor deze kracht wordt gegeven doordat de grenslaag een ijlere structuur heeft dan de vloeistof. De grotere wanorde, die hierdoor in de grenslaag heerst, leidt tot een verhoging van de zgn. *entropie*. Het is deze entropische bijdrage die de inwaarts gerichte kracht compenseert. Een toelichting op deze grensvlakentropie wordt in Intermezzo II gegeven.

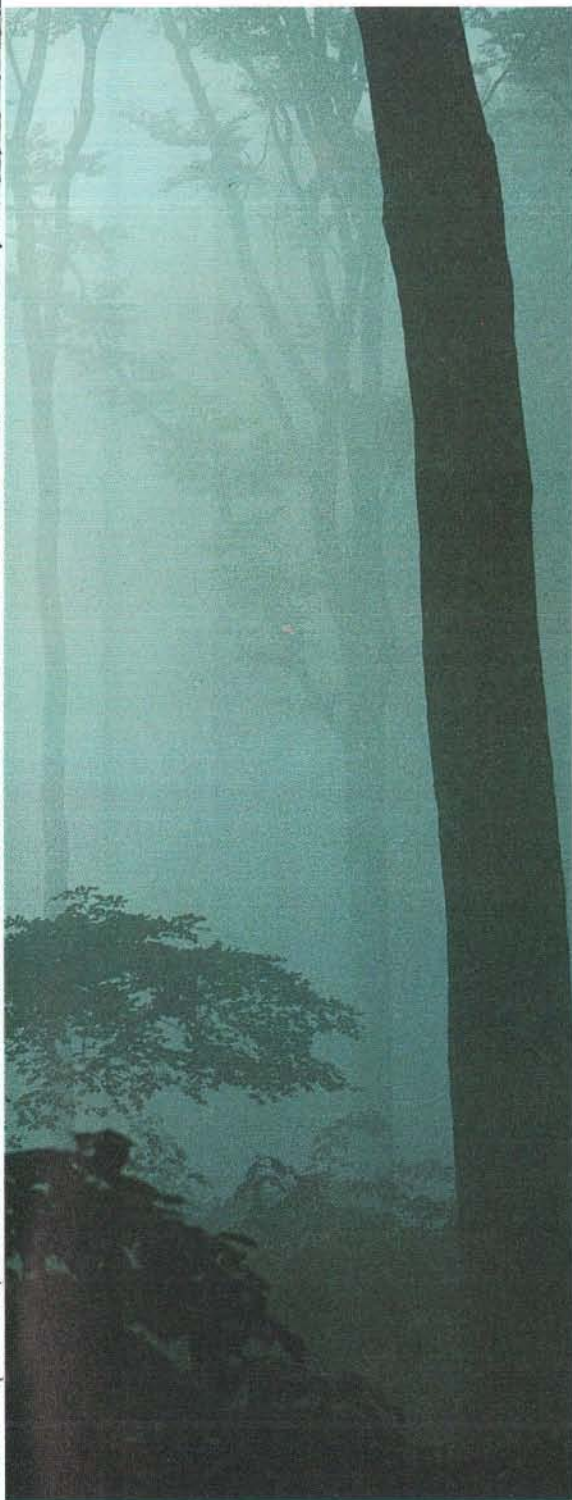
Capillaire druk

Het bestaan van een grensvlakspanning uit zich ook in de zgn. *capillaire druk*. Dit is het verschijnsel, dat bij een gekromd grensvlak de druk aan weerszijden niet gelijk is, maar groter is aan de holle kant van het grensvlak dan aan de bolle kant. Dat een dergelijk drukverschil moet bestaan volgt al uit het feit dat een zeepbel geblazen moet worden en na de vorming niet inkrimpt. Het kleiner worden van de bel zou het oppervlak verminderen, hetgeen overeenkomt met het streven naar een minimaal grensvlak. Er moet in de bel dus een overdruk bestaan die een dergelijke oppervlakteverkleining tegengaat.



Boven: In een zeepbel bestaat een overdruk, de zgn. capillaire druk. Deze foto laat zien hoe met een zeepbel een kaars uitgeblazen kan worden.





Er kan gemakkelijk worden afgeleid (zie Intermezzo III), dat voor een bolvormig oppervlak deze overdruk ΔP gegeven wordt door:

$$\Delta P = 2\gamma/r$$

waarin r de straal van de bol is. Naarmate de straal kleiner wordt is de kromming van het grensvlak sterker en is de overdruk groter (zie Fig. 4). Een vlak oppervlak kan worden opgevat als een deel van een bol met een oneindig grote straal; in dat geval is $\Delta P = 0$. Merk nog op dat een zeepbel bestaat uit twee bolvormige oppervlakken, zodat dan $\Delta P = 4\gamma/r$.

Een algemeen geldige uitdrukking voor de capillaire druk van willekeurige gekromde oppervlakken is:

$$\Delta P = \gamma \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right)$$

waarin r_1 en r_2 de kromtestralen zijn in twee richtingen loodrecht op elkaar. Deze formule staat bekend als de *Wet van Laplace*. Voor een cylinderoppervlak met straal r geldt dan $r_1 = r$ en $r_2 = \infty$, zodat $\Delta P = \gamma/r$.

De capillaire druk hangt nauw samen met het bekende verschijnsel van de capillaire opstijging, zoals we dat bijv. zien wanneer water wordt opgezogen door een suikerklontje of een spons. Beschouwen we een eenvoudig glas-

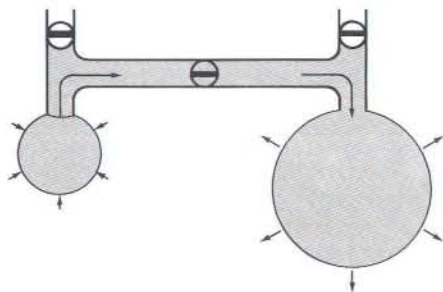
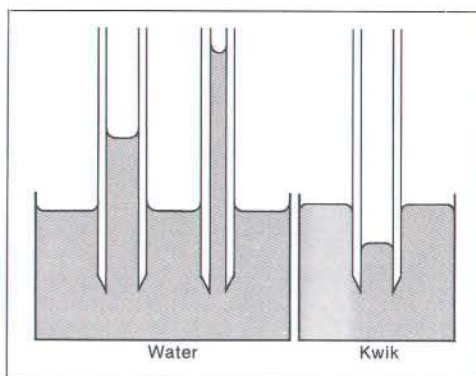
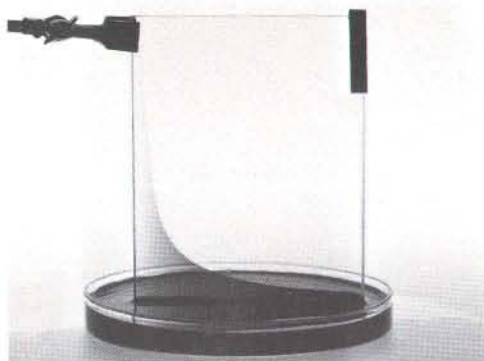


Fig. 4. Wanneer twee zeepbellen met elkaar verbonden worden loopt de kleinste leeg in de grootste. De overdruk is immers omgekeerd evenredig met de straal van de zeepbel.

Links: Mist bestaat uit kleine waterdruppeltjes die zich vormen om condensatiekernen.



capillair in een goed bevochtigende vloeistof (zie Fig. 5). Door de attractie van de glaswand op de vloeistofmoleculen is de vloeistofmeniscus aan de randen opwaarts gekromd. De kromming van het oppervlak correspondeert volgens de Wet van Laplace met een lagere druk aan de onderkant van de meniscus dan aan de bovenkant. Dit drukverschil wordt in de evenwichtssituatie gecompenseerd door het verschil in hydrostatische druk tussen de vloeistofniveaus binnen en buiten het capillair. Omdat de kromming van een meniscus in een nauw capillair sterker is dan in een breed, is in

een nauwere buis het drukverschil groter en de stijghoogte ook (zie Fig. 5).

Met de Wet van Laplace kan eenvoudig worden aangetoond (zie Intermezzo III) dat de stijghoogte h in een capillair met straal r gegeven wordt door:

$$h = 2\gamma / r\varrho g$$

waarin ϱ de dichtheid van de vloeistof is en g de versnelling van de zwaartekracht. Het meten van de stijghoogte in capillairen is een van de methoden om de oppervlaktespanning van zuivere vloeistoffen te bepalen.

INTERMEZZO III

Capillaire druk en capillaire opstijging

Willen we weten hoe groot de overdruk binnen in een zeepbel is, dan kunnen we dit afleiden door ons te realiseren dat de oppervlaktespanning probeert om de zeepbel kleiner te maken, terwijl de overdruk juist een expansie van de bel tot stand zou willen brengen. In de evenwichtssituatie compenseren deze beide tendenzen elkaar precies.

We weten dat in evenwicht de vrije energie zich in een minimum bevindt. Dit houdt in dat de vrije energie niet verandert als het systeem een heel klein beetje uit evenwicht gebracht wordt, bijv. door de bel iets kleiner te maken. Als we de straal r willen verkleinen met een klein bedrag dr , dan verandert daardoor de vrije energie F op

twee manieren: door de benodigde compressie-arbeid (tegen de overdruk in) wordt F verhoogd, terwijl door het kleinere oppervlak de vrije energie van het oppervlak kleiner wordt. Beide veranderingen moeten elkaar compenseren. De compressie-arbeid is gelijk aan kracht \times weg = druk \times volumeverandering. De volumeverandering is gelijk aan het oppervlak ($4\pi r^2$) \times de verandering in de straal (dr). Dus de compressie-arbeid verhoogt F met een bedrag $\Delta P \cdot 4\pi r^2 dr$. De verlaging van de vrije energie van het oppervlak is $2\gamma dA$ (binnen- en buitenoppervlak), waarin $dA = d(4\pi r^2) = 8\pi r dr$. We vinden dus:

$$\Delta P \cdot 4\pi r^2 dr = 2\gamma \cdot 8\pi r dr$$

$$\text{ofwel } \Delta P = 4\gamma / r$$

Geheel links: In een nauwe spleet tussen twee glasplaten treedt capillaire stijging op. Naarmate de spleet nauwer is, is de stijghoogte groter.

Links: Fig. 5. Capillaire stijging en daling in glas-capillairen. Als de vloeistof de glaswand goed bevochtigd (zoals water, links) treedt capillaire stijging op, bij slechte bevochtiging capillaire daling (zoals bij kwik, rechts). De stijging of daling is omgekeerd evenredig met de diameter van het capillair.

Als een vloeistof de glaswand niet bevochtigt (bijv. kwik), is de kromming juist andersom. De stijghoogte is dan 'negatief'; de vloeistof staat lager in het capillair dan daarbuiten (zie Fig. 5). De capillaire opstijging is niet beperkt tot capillairen met cilindervormige doorsnede (zie foto linksboven).

Het optreden van de capillaire stijging is van groot belang in de landbouw; in nauwe spleetjes in de bodem kan het water opgezogen worden tot ver boven het grondwaterpeil. Dit maakt het mogelijk om in droge gebieden toch landbouw te bedrijven. Ook het watertrans-

port in planten wordt mede bepaald door de capillaire stijging.

Een andere consequentie van de capillaire druk is de 'lijmwerking'. Twee glasplaten waartussen een waterfilm aanwezig is zijn slechts met moeite van elkaar te trekken. De kracht moet groot genoeg zijn om de capillaire druk te overwinnen. Naarmate de waterfilm dunner is, is de kromtestraal van de vloeistof kleiner en dus de onderdruk groter. Een direct gevolg van dit verschijnsel is het samenklonteren van vochtige poeders. Ook bij het aanklemmen van pas gelijmde oppervlakken speelt deze onderdruk een rol.

Een laatste voorbeeld van het belang van de capillaire druk is het feit, dat de verzadigde dampdruk boven een hol oppervlak kleiner is dan boven een vlak oppervlak, en die boven een bol oppervlak (bijv. van een mistdruppeltje) daarentegen groter. Dit effect, bekend als het *Kelvin effect*, hangt weer af van de mate van kromming van het grensvlak; het speelt pas een rol bij hele kleine kromtestralen ($< 10^{-4}$ mm). Het betekent dat zeer kleine druppeltjes een hogere dampspanning hebben dan iets grotere. Met andere woorden: een klein druppeltje verdampt iets gemakkelijker dan een wat grotere druppel. Dit is de reden dat bijv. in mist geen erg kleine deeltjes voor-

Voor één enkel oppervlak (bijv. van een mistdruppeltje) geldt dan $\Delta P = 2\gamma/r$.

Voor het verband tussen de capillaire druk en de capillaire stijging bekijken we figuur 5. Als we de drukverschillen in de dampfase verwaarlozen, is de druk net boven de meniscus in het capillair gelijk aan de druk net boven het vloeistofoppervlak in de bak, en dus ook gelijk aan de druk in de vloeistof in het capillair ter hoogte van de vlakke vloeistofspiegel. De druk net onder de meniscus is lager. Het drukverschil is volgens de wet van Laplace gelijk aan $\Delta P_{\text{cap}} = 2\gamma/r$, althans als de vloeistofmeniscus in het capillair zuiver bolvormig is. Maar er is ook een hydrostatisch drukverschil $\Delta P_{\text{hydr}} = \rho gh$ (ρ =

dichtheid vloeistof, g = zwaartekrachtsversnelling, h = stijghoogte) tussen de vloeistof onderin en bovenin het capillair. In evenwicht geldt $\Delta P_{\text{cap}} = \Delta P_{\text{hydr}}$, zodat:

$$\rho gh = 2\gamma/r$$

$$\text{ofwel } h = 2\gamma/\rho g r$$

Rechts: Mist vormt zich veel gemakkelijker in industriegebieden, omdat daar in de lucht veel condensatiekiemen aanwezig zijn; het wordt dan smog genoemd (een samentrekking van de woorden smoke en fog).

Onder: Op de draden van een spinneweb bevinden zich vaak hele kleine waterdruppeltjes. Bij vorst bevriezen deze en als de lucht erg vochtig is zijn dit de kiemen waarop verdere uitkristallisatie plaatsvindt zodat rijp ontstaat.



komen. Ook hangt hiermee samen dat mist en smog gemakkelijker optreden in industriegebieden dan in schone lucht; als er condensatiekiemen in de lucht aanwezig zijn, is een minder grote oververzadiging nodig om de nieuwe fase (nl. de waterdruppeltjes) te vormen. Voor kristallisatieprocessen geldt hetzelfde; indien kiemen voorhanden zijn verloopt het uitkristalliseren veel vlotter. Een alledaags voorbeeld is de vorming van rijp op draden en takken bij vorst.

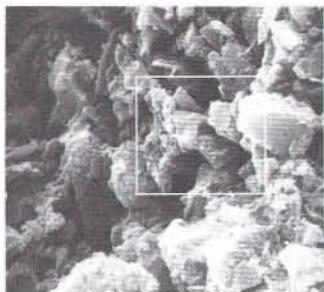
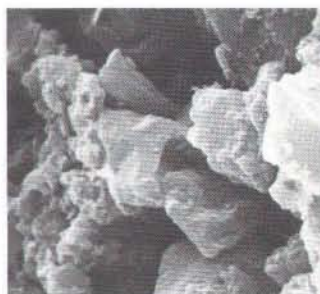
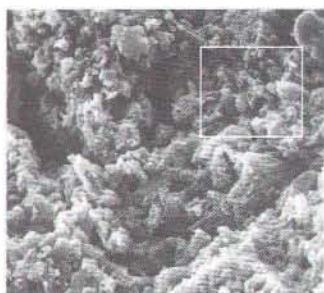
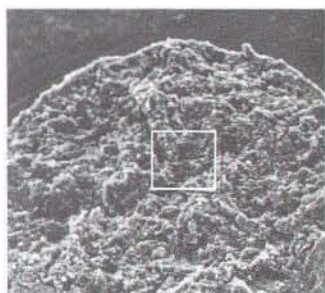
Adsorptie

Als tweede eigenschap van grensvlakken noemden we *adsorptie*: het verschijnsel dat stoffen zich kunnen ophopen aan een grensvlak. Het materiaal waaraan geadsorbeerd wordt staat bekend onder de naam *adsorbens*. De keuze van het adsorbens is in de praktijk van essentieel belang. Men zal nl. met zo wei-

nig mogelijk adsorbens zo veel mogelijk materiaal willen adsorberen. Actieve kool heeft zo'n sterk adsorberend vermogen. Dit wordt veroorzaakt doordat actieve kool een zeer groot inwendig oppervlak heeft (zie foto's rechts). Het oppervlak per gewichtshoeveelheid kool is hierdoor bijzonder groot. Sterk geactiveerde koolsoorten kunnen wel een oppervlak van 1000 à 1500 m² per gram kool bezitten; 5 g van een dergelijke kool heeft dan een oppervlak zo groot als een voetbalveld!

Behalve de grootte van het oppervlak, speelt ook het soort oppervlak een rol. Andere adsorbentia die op technische schaal gebruikt worden zijn: silicagel, geactiveerd aluminiumoxyde, kristallijne aluminiumsilicaten (zgn. zeolieten of moleculaire zeven) en sommige kleisoorten. Deze stoffen zijn echter veel minder universeel toepasbaar dan actieve kool.

Dat het soort oppervlak een rol speelt, laat zich eenvoudig verklaren. Adsorptie komt nl.



Actieve kool heeft een zeer groot oppervlak zoals te zien is op deze scanning-electronenmicroscopische foto's (vergr. resp. 50, 350, 1500 en 3500 x). Door dit grote oppervlak heeft actieve kool een enorm adsorberend vermogen.

tot stand doordat de adsorberende of *adsorbaat*-moleculen en het adsorbens elkaar aantrekken. Verschillende oppervlakken zullen eenzelfde adsorbaat in verschillende mate aantrekken. Eveneens zal de aantrekkingskracht of *affiniteit* die één adsorbens uitoefent op verschillende adsorbaten verschillen. In de praktijk, waar we meestal te maken hebben met een mengsel van stoffen die kunnen adsorberen, maken we juist hiervan gebruik. Zo adsorbeert

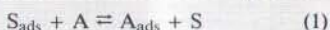
bijv. de rode kleurstof uit de wijn sterker dan het water (zie foto's op pag. 310).

Iets soortgelijks doet zich voor bij een gasmasker, waarbij adsorptie van een gifgas uit de lucht plaatsvindt. We hebben ook hier te maken met voorkeursadsorptie: de adsorptie van één component uit het mengsel treedt op ten koste van de andere. Een gasmasker is alleen effectief als het gifgas veel sterker door het adsorbens aangetrokken wordt, dan de in veel

INTERMEZZO IV

Afleiding van de Langmuirvergelijking

Als voorbeeld nemen we een oppervlak in contact met een mengsel van twee stoffen, A en S. Samen zullen deze stoffen ervoor zorgen dat het hele oppervlak vol raakt. Deze situatie doet zich bijv. voor bij adsorptie van een kleurstof (A) vanuit een oplossing (S) en bij de adsorptie van een giftig (A) gas uit lucht (S). Na enige tijd zal zich het volgende evenwicht hebben ingesteld:



De index ads geeft aan dat de stof zich in de geadsorbeerde toestand bevindt.

Als Θ_A de fractie van het oppervlak is die bezet is met A, dan is $1 - \Theta_A$ de fractie bedekt met S. De fracties in de bulkfase noemen we X_A en X_S ($= 1 - X_A$). Door toepassing van de wet van massawerking op het adsorptie-evenwicht (1) volgt nu:

$$\frac{\Theta_A}{1 - \Theta_A} = K \frac{X_A}{X_S} \quad (2)$$

waarbij K de evenwichtsconstante is. Deze geeft aan hoe groot de *voorkeur* of de *affiniteit* van het oppervlak voor A ten opzichte van S is. In zeer verdunde oplossingen is het oplosmiddel S in grote overmaat aanwezig ten opzichte van de opgeloste stof A. De aantalsfractie X_S , gelijk aan het aantal molen S gedeeld door het totaal aantal molen A + S, is dan praktisch gelijk aan 1. Dus we vinden $\Theta_A/(1 - \Theta_A) = KX_A$, ofwel:

$$\Theta_A = \frac{KX_A}{1 + KX_A} \quad (3)$$

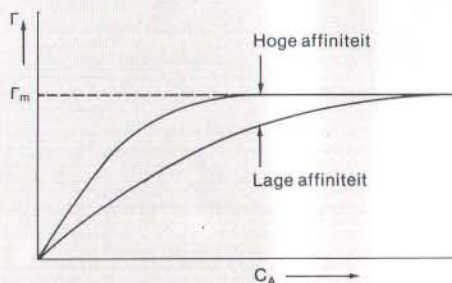
X_A kan met gebruikmaking van dezelfde benadering geschreven worden als C_A/C_S . Hierin geven C_A en C_S het aantal molen A resp. S per liter

X_A kan met gebruikmaking van dezelfde benadering geschreven worden als C_A/C_S . Hierin geven C_A en C_S het aantal molen A resp. S per liter oplossing aan. In verdunde oplossingen is C_S vrijwel constant, bijv. voor water (moleculengewicht 18) vinden we per liter 1000 g water ofwel $1000/18 = 55,5$ molen. Dus $C_S = 55,5$ mol/l. Definieren we nu een nieuwe constante $k = K/C_S$, met dimensie l/mol, dan gaat (3) over in de *Langmuirvergelijking*:

$$\Theta_A = \frac{kC_A}{1 + kC_A} \quad (4)$$

De fractie Θ_A is natuurlijk dimensieloos. We kunnen Θ in verband brengen met de geadsorbeerde hoeveelheid Γ (bijv. in mol/m², of in mg/g adsorbens) als we weten hoe groot de maximale waarde Γ_m voor een volledig met A bedekt oppervlak is. Omdat $\Theta = \Gamma/\Gamma_m$ vinden we:

$$\Gamma = \frac{\Gamma_m k C_A}{1 + k C_A} \quad (5)$$



hogere concentratie aanwezige stikstof en zuurstof uit de lucht.

De hoeveelheid stof die per oppervlakte eenheid adsorbeert, is niet alleen van affiniteit tussen adsorbaat en adsorbens afhankelijk, maar ook van de concentratie in het mengsel. Naarmate de concentratie hoger is, neemt de adsorptie toe, totdat tenslotte het oppervlak verzadigd is. Hoe groter de affiniteit is, hoe lager de concentratie zal zijn waarbij al een

flinke adsorptie uit het oplosmiddel optreedt.

Voor eenvoudige systemen kan de voorkeursadsorptie, die gebaseerd is op de competitie om de oppervlakteplaatjes, beschreven worden met de wet van de massawerking (zie Intermezzo IV). Indien een der componenten met grote voorkeur adsorbeert, resulteert deze benadering in de *adsorptievergelijking van Langmuir*. Voor adsorptie uit een oplossing luidt deze:

$$\frac{\Gamma}{\Gamma_m} = \frac{kC_A}{1 + kC_A}$$

Hierin is k de affiniteit, C_A de concentratie van de adsorberende component A en Γ/Γ_m de geadsorbeerde hoeveelheid gedeeld door de maximale adsorptie. De vergelijking brengt duidelijk tot uitdrukking dat de adsorptie bepaald wordt door de eerder genoemde combinatie van affiniteit en concentratie. Ook geeft hij aan dat voor hogere concentraties ($kC_A \gg 1$) de geadsorbeerde hoeveelheid de verzadigingswaarde Γ_m bereikt.

Voor stoffen die met grote voorkeur uit het 'medium' adsorberen, is de affiniteit k erg groot. Een flinke adsorptie van een dergelijke stof treedt dan al op als zijn concentratie 1000 tot 1 000 000 maal kleiner is dan die van het 'medium'. Adsorberen 'component' en 'medium' ongeveer even goed, dat wil zeggen is de affiniteit voor beide stoffen ongeveer gelijk, dan vindt aan het oppervlak geen verrijking van de component plaats. In zo'n situatie zal men naar een oppervlak met andere adsorptie-eigenschappen moeten zoeken, zodat men toch de ongewenste component kan verwijderen.

Tenslotte vermelden we nog dat een geadsorbeerde stof weer kan worden vrijgemaakt, *gedesorbeerd*, door de omstandigheden te veranderen. Als illustratie gebruiken we weer het wijnontkleuringsproefje (zie foto's op pag. 310). De geadsorbeerde kleurstof kan worden gedesorbeerd door wat pure alcohol over het filter met adsorbens en kleurstof te gieten.

In de praktijk is desorptie van belang voor bijv. de kleurechtheid van weefsels: bij het wassen mag de kleurstof niet desorberen. Anderzijds is het bijv. bij het terugwinnen van kostbare extractie-middelen, die in eerste instantie via adsorptie worden opgehoopt, noodzakelijk dat deze stoffen weer gedesorbeerd kunnen worden.

In de grafiek is het verloop van Γ als functie van C_A (de *adsorptie-isotherm*) getekend: na een lineair beginstuk, waarvan de helling evenredig is met k , volgt bij hoge concentraties ($kC_A \gg 1$) een *verzadiging* ter grootte van Γ_m : het oppervlak is dan volledig bezet met A en kan niet meer moleculen opnemen. Uit de Langmuirvergelijking (4) blijkt dat het oppervlak voor de helft bedekt is met A als $kC_A = 1$. Voor een oppervlak met een flinke affiniteit voor A, bijv. $k = 10^5$ l/mol, treedt dus al een sterke adsorptie op bij een kleurstofconcentratie van slechts $10 \mu\text{mol/l}$.

De boven gegeven vergelijkingen gelden ook voor de adsorptie van een gas uit bijv. een overmaat lucht. In plaats van de concentratie C_A komt nu de partiële druk van A, P_A , in de vergelijking, terwijl $k = K/P_S$. Bij adsorptie vanuit de lucht is $P_S = 1$ atm en heeft k de dimensie l/atm.

Tenslotte merken we nog op dat de aldus verkregen vergelijkingen ook geldig zijn voor de adsorptie van een *enkelvoudig* gas, althans als slechts één laag moleculen geadsorbeerd kan worden. De partiële gasdruk P_A moet dan vervangen worden door de gasdruk P . De constante k zegt nu iets over de kans op ad- en desorptie van de gasmoleculen. Wel treedt er bij gasadsorptie vaak een extra complicatie op, omdat de adsorptie niet beperkt blijft tot één laag van moleculen op het oppervlak, maar zich uitstrekt over meerdere lagen. De boven gegeven vergelijking is dan niet meer van toepassing. Voor een goede beschrijving van deze meergelags-adsorptie is een ingewikkelder model nodig.

Toepassingen van adsorptie

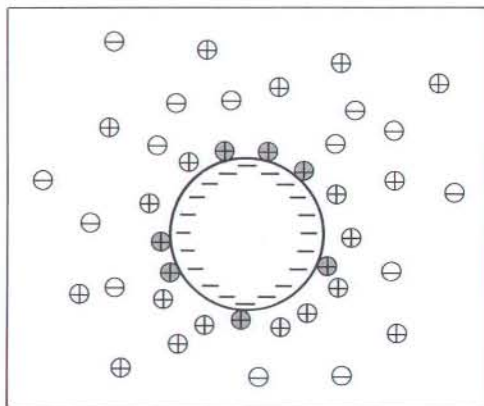
Mede doordat we ons de afgelopen tien jaar meer bewust geworden zijn van het belang van een schoon milieu, is het gebruik van adsorbentia sterk toegenomen.

Actieve kool

Van de preferente adsorptie van stinkende of giftige gassen aan actieve kool wordt bijvoorbeeld gebruik gemaakt bij airconditioning. De gezuiverde lucht kan opnieuw worden gebruikt, waardoor zowel bij koeling als verwarming aanzienlijke energiebesparingen verkregen kunnen worden. Een vergelijkbare toepassing is de stankbeheersing in rioolwaterzuiveringsstations of opslagtanks. Gasadsorptie wordt ook gebruikt voor het terugwinnen van kostbare vluchtige organische verbindingen bij extractie- en drycleaningsbedrijven en in de plasticindustrie (zie foto onder). Een medische toepassing is het wegvangen van anaesthetica uit operatiekamers.

Adsorptie uit de oplossing wordt op dit moment op grote schaal toegepast door bijvoorbeeld de waterleidingsbedrijven langs de Rijn (zie foto rechts). Ter verwijdering van smaak- en geurbedervende stoffen en giftige verontreinigingen zoals pesticideresiduen en andere





Boven: Fig. 6. Rondom een geladen deeltje in water bevindt zich een laag van tegenionen. Deze tegenionen (donker) kunnen worden beschouwd als geadsorbeerd: een deel is in direct contact met het oppervlak, de rest is diffuus verdeeld maar kan niet ver weg van het deeltje.

Links: Bij het drinkwaterleidingbedrijf te Rotterdam worden kolommen met actieve kool gebruikt om geuren en smaakstoffen alsmede microverontreinigingen te verwijderen. Bij het plotseling optreden van ernstige vervuiling vervullen deze tanks een belangrijke bufferfunctie.

Linksonder: Drie adsorbeurs gevuld met actieve kool die deel uitmaken van een terugwinningsinstallatie. Kostbare en milieuverontreinigende vluchtige oplosmiddelen kunnen op deze wijze teruggewonnen worden en eventueel opnieuw worden gebruikt.

gehalogeneerde koolwaterstoffen wordt het water over koolfilters geleid. Ook bij de afvalwaterzuivering vindt actieve kool toepassing, bijvoorbeeld ter verwijdering van biologisch niet afbreekbare stoffen. Meer traditionele voorbeelden van adsorptie vindt men in de levensmiddelenchemie bij de zuivering van bijv. suiker, spijsoliën en vetten.

Medische toepassingen van adsorptie vanuit de oplossing variëren van bloedzuivering bij kunstnierpatiënten of bij patiënten die een overdosis aan medicamenten hebben ingenomen tot het gebruik van medicinale Norit bij maag- en darmklachten.

Ionenwisseling

Een ander interessant voorbeeld van competitieve adsorptie is de omwisseling van de tegenionen van geladen deeltjes. Deeltjes gesuspendeerd in water kunnen bijv. geladen zijn door ionisatie van hun oppervlaktegroepen.

Rondom elk deeltje vormt zich een diffuse laag met tegenionen met een totale lading die in grootte gelijk is aan de wandlading. De ionen in deze laag kunnen niet vrijelijk naar de oplossing diffunderen; ze zijn geadsorbeerd. In dit geval is er duidelijk sprake van een *grenslaag* naast een echt grensvlak (de deeltjeswand). Een klein deel van de ionen in deze grenslaag staat in direct contact met het deeltje. De meeste ionen zijn echter door de warmtebeweging diffuus verdeeld over de laag (zie Fig. 6).

Hoewel het wegnemen van ionen uit de grenslaag niet mogelijk is, is de omwisseling ervan tegen ionen die zich in de oplossing bevinden wel heel goed mogelijk. Omwisselen van bijv. een Na^+ ion tegen een K^+ ion, of van twee Na^+ ionen tegen één Ca^{2+} ion, kan immers plaatsvinden zonder noemenswaardige verandering in de elektrostatistische interactie. Dergelijke systemen waarbij de 'eigen' ge-

adsorbeerde ionen kunnen omwisselen tegen ionen uit de oplossing noemen we *ionenwisselaars*.

Het gedrag en de voorkeur van een ionenwisselaar voor bepaalde ionen kan beschreven worden met de wet van massawerking (zie Intermezzo IV). De affiniteits- of voorkeursconstante K , die nu aangeeft hoeveel sterker bijv. een Na^+ of een K^+ ion gebonden wordt dan een H^+ ion, wijkt meestal maar weinig af van 1. In tegenstelling tot de kleurstofadsorptie, waarvoor de Langmuirvergelijking een goede benadering is, treedt de concurrentie om de adsorptieplaatsen nu op bij concentraties die voor beide soorten ionen van dezelfde orde van grootte zijn.

Dat de voorkeursconstante zo dicht bij 1 ligt, komt omdat de elektrische attractie tussen deeltje en tegenion voor verschillende (gelijk geladen) tegenionen in de diffuse laag hetzelfde is. Alleen voor tegenionen die in direct contact met de deeltjeswand staan is er, bijv. door het verschil in ionstraal, een verschil in wisselwerking en dus een verschil in voorkeur.

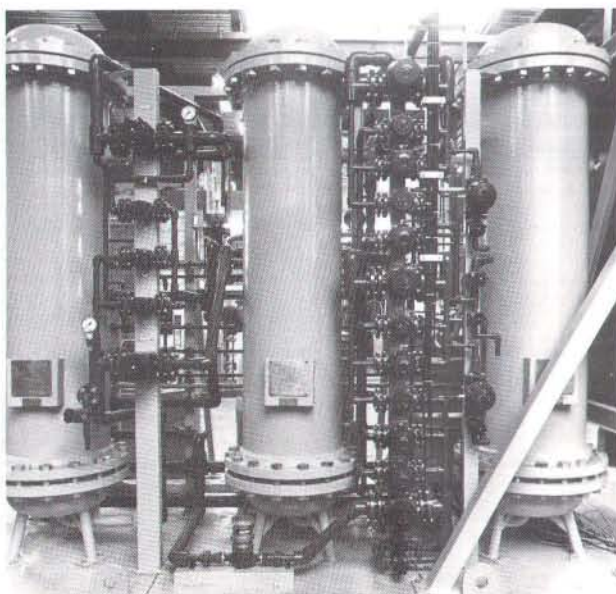
Bij een hoge zoutconcentratie wordt de diffuse grenslaag sterk ingedrukt en zijn er meer ionen in direct contact met het deeltje. Dit heeft invloed op de grootte van de voorkeursconstante K . Als gevolg hiervan is de boven be-

schreven wetmatigheid slechts geldig over een beperkt concentratiegebied.

Commerciële ionenwisselaars, bestaande uit synthetische harsen met geladen oppervlaktegroepen, worden tegenwoordig op grote schaal gebruikt voor de bereiding van gedemineraliseerd water (zie foto onder). De kationen in het water worden omgewisseld tegen protonen, de anionen tegen hydroxylionen, met als netto resultaat de vorming van water. Het op deze wijze verkregen 'demi-water' heeft een zeer laag geleidingsvermogen en is aanmerkelijk goedkoper dan gedestilleerd water. Als alleen ontharding van het water nodig is kunnen de hardheidvormende ionen Ca^{2+} en Mg^{2+} worden omgewisseld tegen Na^+ . Een dergelijke ontharding vindt plaats bij wasserijen; men heeft minder last van kalkvorming in de apparatuur en kan met fosfaatarme of -vrije zeep werken.

Aangezien een ionenwisselingsbehandeling een zeer milde techniek is, leent ionenwisseling zich ook uitstekend voor de ontzouting van biochemische of biologische preparaten. In de analytische chemie wordt ionenwisseling toegepast als verrijkingstechniek; de ionaire componenten uit een zeer verdunde oplossing worden eerst met behulp van een ionenwisselaar opgehoopt en daarna, na uitspoeling, geanalyseerd.

De voedingsinstallatie voor de ketel van een stoomturbine moet zeer zuiver water leveren. In de linker kolom bevindt zich actieve kool waaraan allerlei ongewenste stoffen worden geadsorbeerd. De andere twee kolommen bevatten ionenwisselaars, de ene een kationen- en de andere een anionenwisselaar, waardoor ongewenste ionen worden verwijderd, zoals de hardheidsbepalende ionen Ca^{2+} en Mg^{2+} , en ook chloorionen.



Er zijn ook veel natuurlijke en biologische ionenwisselaars. Voorbeelden zijn de kleimineralen die een belangrijke rol spelen bij de bemesting, de regulering van de zuurgraad van de grond en de adsorptie van ionen van zware metalen aan bodemdeeltjes. In tegenstelling tot het algemene ionenwisselingspatroon waarbij K weinig van I verschilt, geldt voor de adsorptie van ionen van zware metalen dikwijls dat ze bij zeer kleine concentraties sterk preferent geadsorbeerd worden.

In biologische systemen vervullen eiwitten en nucleïnezuuren o.a. de rol van ionenwisselaars, zij regelen mede de zuurgraad en de zoutbalans.

Heterogene katalyse

Bij de beschrijving van adsorptie zijn we tot dusver uitgegaan van een evenwichtssituatie. In de praktijk is het echter heel goed mogelijk dat een eenmaal geadsorbeerde stof zich niet gemakkelijk door een verlaging van de concentratie laat desorberen. In extreme gevallen kan er zelfs een chemische reactie plaatsvinden tussen adsorbaat en adsorbens. We spreken dan van *chemisorptie*. Van een dergelijke situatie wordt nuttig gebruik gemaakt bij de heterogene katalyse: het adsorbensoppervlak fungeert als katalysator voor een chemische reactie. Een bekend voorbeeld hiervan is een platinaspons die knalgas (en mengsel van waterstof en zuurstof) tot felle reactie brengt. Door adsorptie wordt de concentratie verhoogd en de activeringsenergie van de reactie verlaagd. Goede heterogene katalysatoren hebben behalve een groot specifiek oppervlak vaak een onregelmatige kristalstructuur, waardoor hun oppervlakte-activiteit verhoogd wordt. Een toekomstige ontwikkeling waarbij de heterogene katalyse een belangrijke rol kan spelen is de ondergrondse omzetting van steenkool tot vloeibare brandstof. Heterogene katalysatoren worden o.a. ook gebruikt om een vermindering van het koolmonoxyde gehalte te verkrijgen in uitlaatgassen van auto's.

Ook bepaalde enzym-gekatalyseerde reacties berusten op een vorm van heterogene katalyse. Het substraat wordt door adsorptie in een positie van verhoogde activiteit gebracht, waardoor de reactie sneller verloopt. Zowel bij industriële katalysatoren als bij enzymkatalyse kan vergiftiging van de katalysator optreden door adsorptie van andere stoffen.

Polymeeradsorptie

Tot slot zij nog opgemerkt dat ook de adsorptie van polymeren de laatste jaren sterk in de belangstelling staat. Dergelijke grote ketenmoleculen adsorberen niet plat op het oppervlak, maar steken na adsorptie nog relatief ver de oplossing in. Hierdoor geven ze speciale eigenschappen aan de deeltjes waaraan ze geadsorbeerd zijn. Ze worden bijv. in de verfindustrie gebruikt om te voorkomen dat de verfdeeltjes samenklonteren en in motorolie om het neerslaan van het in de olie opgeloste vuil tegen te gaan. Bij de vervaardiging van magneetbanden dienen ze om de magnetische deeltjes, die elkaar sterk aantrekken, uit elkaar te houden, zodat een homogene verdeling van de magneetjes verkregen kan worden.

In de waterzuivering past men polymeren daarentegen toe als vlokmiddel, dat wil zeggen dat de zwevende deeltjes dan juist verenigd worden tot grotere, bezinkbare aggregaten (zie Masschelein e.a., 1979).

In het voorgaande zijn de begrippen grensvlakspanning en adsorptie toegelicht aan de hand van eenvoudige modellen, en is een aantal toepassingen van adsorptie uitgewerkt. In een volgend artikel komen zaken zoals emulsies, schuim, bevochtiging en reiniging aan de orde.

Literatuur

- Lyklema, J., (1978). *Grensvlakchemie*. Pudoc, Wageningen.
Masschelein, W., Mathu, R., Reynaert, L., Rogge, E., en Van Cauwenberghe, J., (1979). *De bereiding van drinkwater uit oppervlaktewater*. Natuur en Techniek 47, 11, pag. 598-617.
Taylor, R. J., (1968). *Surface activity*. Unilever Educational Booklet, Advanced Series No. 1, London.

Bronvermelding illustraties

- Norman Tomalin, Bruce Coleman Ltd.: pag. 306.
Jane Burton, Bruce Coleman Ltd.: pag. 311.
Fred F. Hazelhof, Zelhem: pag. 314-315.
A. v.d. Nieuwenhuizen, Zevenaar: pag. 318.
Paul Mellaart, Maastricht: pag. 319 boven.
Norit N.V., Amersfoort: pag. 319 onder, 322 en 323.
HOMÉ Waterbehandeling B.V., Zoetermeer: pag. 324.
A. van Baaren en G. Buurman, LH Wageningen: pag. 307, 310, 312, 313, 316.
-

Power Supply



De Sn14, Sn15 en Sn16.
Deze drie Bang & Olufsen konstante spanning/stroombronnen zijn universeel toepasbaar mede door:

- Bijzonder compacte uitvoering
- Zeer goede stabiliteit
- Aktieve beveiliging tegen kortsluiting
- Scherpe spanning/stroomovergang
- Zeer laag ruisniveau
- Didaktische opbouw van de functies

Prijzen: Sn14 - f 315,-
Sn15 - f 345,-
Sn16 - f 760,-

Bon

Ik ben geïnteresseerd en vraag documentatie aan.

Naam: _____

Adres: _____

Woonplaats: _____

tel 0 _____

exkl. B.T.W. franko huis



(in open envelop ongefrankeerd opsturen naar B&O, antwoordnr. 124, 1200 WK - 's-Graveland)

Nadere inlichtingen: 035-61824

Bang & Olufsen
Measuring instruments division

AUTEURS

Prof. dr. R. A. A. G. Van Schoute ('Een doordringende kijk op kunst') studeerde van 1949 tot 1961 geschiedenis en kunstgeschiedenis aan de Kath. Universiteit te Leuven waar hij in 1961 promoveerde. Hij is de oprichter van het laboratorium voor de bestudering van kunstvoorwerpen met wetenschappelijke methoden te Leuven.

Dr. H. M. A. Verougstraete-Marcq ('Een doordringende kijk op kunst') studeerde van 1962 tot 1967 kunstgeschiedenis aan de Kath. Universiteit te Leuven. Ze promoveerde in 1968. Vanaf 1972 is zij verbonden aan het laboratorium van Prof. Van Schoute.

Ir. E. M. van der Ouderaa ('Micro-elektronika') studeerde van 1960 tot 1966 technische natuurkunde aan de TH te Delft. Vanaf 1968 is hij als medewerker verbonden aan het Natuurkundig Laboratorium van N.V. Philips te Eindhoven.

Ir. B. L. A. Waumans ('Micro-elektronika') studeerde van 1959 tot 1965 elektrotechniek aan de TH te Eindhoven. Van 1965 tot 1975 was hij, met een korte onderbreking, werkzaam als logisch ontwerper en systeemontwerper. Vanaf 1975 is hij verbonden als groepsleider van de groep Computer Systemen van het Natuurkundig Laboratorium.

Prof. dr. Ch. Susanne ('De menselijke genenkaart') studeerde van 1962 tot 1969 studeerde biologie aan de Vrije Universiteit van Brussel. Hij promoveerde in 1969. Van 1968 tot 1977 was hij verbonden aan de Vrije Universiteit van Brussel. Sedert 1978 is hij hoogleraar aan deze universiteit.

Dr. L. Hens ('De menselijke genenkaart') studeerde van 1970 tot 1974 biologie aan de Vrije Universiteit van Brussel waar hij in 1974 promoveerde. Vanaf 1974 is hij als wetenschappelijk assistent verbonden aan deze universiteit.

Dr. G. J. Fleer ('Op het grensvlak van de chemie') studeerde van 1960 tot 1966 fysische- en kolloïdchemie en theoretische natuurkunde aan de Universiteit van Utrecht. Vanaf 1966 is hij verbonden aan het Laboratorium van Fysische en Kolloïdchemie van de LH te Wageningen. Hij promoveerde in 1971 te Wageningen.

Dr. ir. L. K. Koopal ('Op het grensvlak van de chemie') studeerde van 1963 tot 1970 levensmiddelen-technologie aan de LH te Wageningen. Vanaf 1970 is hij verbonden als wetenschappelijk medewerker (I) aan het Lab. voor Fysische- en Kolloïdchemie. Hij promoveerde daar in 1978.

Th. J. Postmes
 Docent
 St. Maartenscollege
 Maastricht

De perfecte aardappel komt uit een reageerbuis

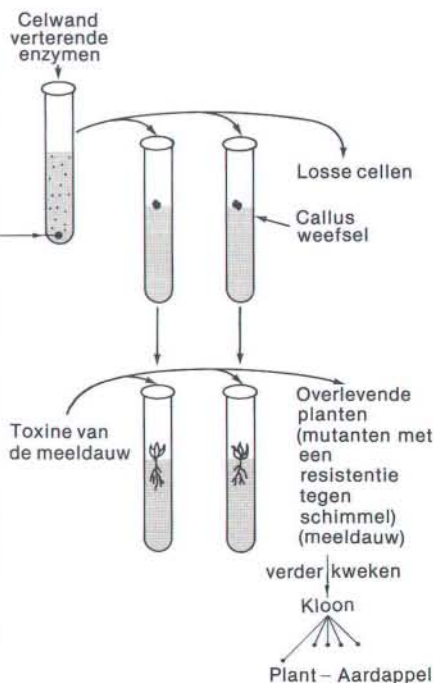
Bij het uitzetten van 1 kg pootaardappelen krijgt de boer na weken ... kg terug: de aardappelen hebben zich ondergronds vermeerderd. De aardappel stamt oorspronkelijk af van wilde knollen uit het Andesgebergte in Peru. Wat wij eten is een geselecteerd product met een bepaalde smaak, een eiwitgehalte van ca. 2% en ca. 19% koolhydraten. In Amerika is vooral de Idaho aardappel (*Solanum tuberosum* L. cv Russet Burbank) populair (te vergelijken met ons 'bintje'). De latijnse naamgeving laat zien dat de soortnaam afkomstig is van Linnaeus (1707-1778) en dat de aardappel die roodbruin is (russet) een kweekproduct is van een zekere mijnheer Luther Burbank. In het loof en in alle an-

dere delen van de plant vinden we een dubbel set chromosomen, dus 4 n chromosomen (= tetraploid).

Men kan nu van een buitengewone aardappelplant, waarvan men vindt dat de knollen extra groot zijn, nakomelingen krijgen door van het blad afzonderlijke cellen te isoleren. De celwand wordt opgelost met enzymen en men houdt dan naakte protoplasten over. De losse protoplasten laten zich goed kweken op een speciale voedingsbodem. Uit de losse cellen ontwikkelt zich een zgn. callusweefsel waaruit dan weer een plantje ontstaat. Alle plantjes moeten volgens de regels van de ongeslachtelijke voortplanting genetisch identiek zijn (isogeen) en vormen wat we noemen een kloon.

In de praktijk ziet men echter dan ca. 25% van de plantjes duidelijke afwijkingen van de kloon-

Door van een aardappelplant enkele cellen te isoleren en de celwand op te lossen met enzymen krijgt men naakte protoplasten. Deze groeien op een aparte vaste voedingsbodem. Hieruit ontstaan vele cellen zonder differentiatie (callus). Na enige tijd ontwikkelen zich een worteltje, een stengel en een blad. Dergelijke plantjes kunnen weer aardappelen vormen. 'Mutanten' zorgen voor verbetering van de soort. De foto toont het aardappelras Senator. (Foto: IPO, Wageningen).



eigenschappen vertonen (bijvoorbeeld het bloemetje heeft twee stampers i.p.v. een). De verschillen binnen de gekweekte bladcel-monsters en hun nakomelingen kunnen niet anders verklaard worden dan door te denken aan een veranderde genetische regulatie, het verlies van chromosomen of chromosoommateriaal, plasmatische factoren enz. Kortom, we kunnen ons best voorstellen wat er allemaal mis kan gaan in de verschillende kweekbuizen. Dat betekent echter niet dat we nu ook weten waardoor de verschillende *mutaties* binnen een kloon ontstaan.

Die mutaties nu bieden zeer interessante mogelijkheden voor de plantenveredeling. Zo vonden Ulrich Matern en Gary Strobel (Universiteit van Montana) dat de schadelijke stof (toxine) van de meeldauw (*Alternaria solani*) een aantal

de gebruikte techniek die relatief eenvoudig is en snelle selectie mogelijk maakt op mutanten die zich onderscheiden t.a.v. besmettelijke planteziekten, insectenvraat, of kwaliteit van het produkt.

Sinds de eerste beschrijving van de aardappel door een Spanjaard (1536), heeft de aardappel een hele reeks veranderingen ondergaan, van een korte dagplant (die hier nauwelijks knollen vormt) naar een lange dagplant. Men heeft langzame groeiers, geleidelijk weten te vervangen door snelle groeiers. Daarom zal men op grote schaal trachten nieuwe soorten en variëteiten te introduceren. Het geslacht *Solanum* heeft al deze mogelijkheden in zich, het omvat meer dan 2000 soorten (waartoe ook de tomaat behoort) en zijn er zo'n 100 soorten die knollen vormen, waarvan *Solanum tuberosum* er een is.

Uit de wilde aardappelen van het Andesgebergte (linker foto) heeft men de 'moderne' aardappel, groot en voedselrijk, ontwikkeld (rechter foto). Hierover heeft men bijna 300 jaar gedaan. Met de naakte-protoplasten-cultuur kan men binnen het jaar resultaten verwachten. De wilde aardappel zal dan ook weer opnieuw bekeken worden. Waarom zouden we volstaan met een standaardsmak?



kiemplantjes van de kloon ongemoeid laat. Dat betekent dus dat dergelijke planten, die hun resistentie tegen meeldauw niet verliezen bij het doorkweken, *mutanten* zijn van de moederplant, met een of meerdere erfelijke eigenschappen extra die de moederplant niet heeft. Het belang van de proeven van Matern en Strobel ligt in



Literatuur:

Dodds, K. S., (1966). *The evolution of the cultivated potato*. Endeavour XXV 95, pag. 83.

Test-tube potatoes. Scientific American 238, 6, pag. 64.

De Stichting Nutsseminarium aan de Universiteit van Amsterdam werd in 1971 opgericht als voortzetting van het Nutsseminarium voor Pedagogiek, dat in 1918 werd gesticht door Prof. Dr. Ph. A. Kohnstamm.

De Stichting verzorgt opleidingen voor leraren zowel full-time (d'Witte Leli) als part-time.

Reeds meer dan 55 jaar worden aan het Nutsseminarium de opleidingen Pedagogiek M.O.-A en M.O.-B gegeven; de overige M.O.-opleidingen sinds 1956.



Inschrijving voor het cursusjaar 1980-1981 voor de opleidingen middelbare akten:

**WISKUNDE M.O.-A
NATUUR- EN SCHEIKUNDE M.O.-A**

- Part-time opleidingen voor M.O.-examens ter verkrijging van een onderwijsbevoegdheid tweede graad.
- Duur van de opleidingen: 3 jaar.
- Lessen en practica op 2 avonden per week en ook op zaterdagochtend.
- Vereist voor toelating: eindexamen HAVO, VWO of HBO (eventueel MBO).
- Mogelijkheid van voorwaardelijke toelating (na onderzoek) voor 25-jarigen en ouderen die niet de vereiste vooropleiding bezitten.
- De examens worden door eigen docenten afgenomen.

Nadere gegevens, studiegids en aanmeldingsformulier aan te vragen bij het secretariaat, Nieuwe Prinsengracht 89, 1918 VR Amsterdam, telefoon (020) 25 33 66.

AANMELDINGSFORMULIER IN TE ZENDEN VÓÓR 1 JULI 1980.

stichting nutsseminarium aan de universiteit van amsterdam



Rijksuniversiteit Utrecht

Bij de VAKGROEP HISTOLOGIE EN CELBIOLOGIE van de Faculteit Geneeskunde wordt gevraagd een

ANALIST(E) HBO-B

ten behoeve van het onderzoek van het intracellulair gedrag van sekreet- en membraan-eiwitten in klierzellen.

De werkzaamheden zullen sterk variëren en zowel op morfologisch als op biochemisch terrein liggen.

Ervaring in een of meer onderzoeksmethoden als: electronenmicroscopie, autoradiografie, enzymactiviteitsmetingen, immunochemie en celfractionering strekt dan ook tot aanbeveling.

Betrokkene dient over een grote mate van zelfstandigheid te beschikken en bereid te zijn met zwak-energetische radioactieve stoffen te werken.

Inlichtingen worden verstrekt door prof. dr. M. F. Kramer, tel. 030-313844.

Schriftelijke sollicitaties te richten aan de beheerder dr. W. Beens, Catharijnesingel 61, Utrecht.